CUADRO 5-1

Visión del color: biología molecular y evolución

La visión humana depende de un sistema de células fotorreceptoras retinianas, el 95% de las cuales aproximadamente son **bastones**. Contienen rodopsina, una proteína que absorbe luz y nos permite ver en condiciones de poca luz. Además, la retina contiene tres clases de **conos retinianos**, en los que las proteínas absorbentes de luz (opsinas) reaccionan a las longitudes de onda de la luz correspondientes a los tres colores primarios: rojo, verde y azul. La visión del color depende de la presencia de los cuatro tipos celulares. Dado que los tres colores principales están implicados, se dice que la visión del color normal es **tricromática**.

La visión del color humana tiene muchos defectos conocidos. Los más frecuentes son los que afectan a la percepción de los colores rojo y verde y desde 1911 se sabe que se heredan de manera recesiva ligada al cromosoma X. Por tanto, son mucho más comunes en varones que en mujeres. Se observan diferentes formas de daltonismo rojo-verde aproximadamente en el 8% de los varones europeos, el 4-5% de los varones asiáticos y el 1-4% de los varones africanos y nativos americanos. El 2% de los varones europeos son **dicrómatas**: son incapaces de percibir uno de los colores primarios, normalmente el rojo o el verde. La incapacidad de percibir el verde se denomina **deuteranopía**, y la incapacidad de percibir el rojo es la **protanopía**. En torno al 6% de los varones europeos pueden detectar el verde y el rojo, pero con una percepción alterada de los tonos relativos de estos colores. Se denominan trastornos **deuteranómalo** y **protanómalo**, respectivamente.

Por fortuna, se había clonado el gen que codifica la rodopsina en el ganado. Aun cuando los humanos y el ganado están separados por millones de años de evolución, sus proteínas de rodopsina todavía comparten aproximadamente el 40% de la secuencia de aminoácidos. Por tanto, el gen de la rodopsina del ganado (bovino) podía usarse como sonda para una secuencia similar de DNA en el genoma humano. Una parte del gen de la rodopsina bovina pasó a forma monocatenaria, se marcó radiactivamente y se hibridó con DNA humano (de una manera muy similar al empleo de las sondas en la técnica de Southern [v. cap. 3]). Se utilizaron condiciones de hibridación de baja restricción: la temperatura y otras condiciones se manipularon para que se produjera el emparejamiento de bases complementarias a pesar de las diferencias existentes entre las secuencias de las dos especies. De este modo, el gen de la rodopsina humana fue identificado y mapeado en el cromosoma 3.

El paso siguiente consistió en usar el gen de la rodopsina humana como sonda para identificar los genes de opsina de los conos retinianos. Cada una de las secuencias de aminoácidos de la opsina de los conos retinianos tiene una similitud del 40-45% con la secuencia de aminoácidos de la rodopsina humana. Con el uso del gen de la rodopsina como sonda, la opsina sensible al azul se identificó y mapeó en el cromosoma 7. Se esperaba que este gen estuviera situado en un autosoma, ya que las variantes de la sensibilidad al azul se heredan de manera autosómica recesiva. De esta manera se identificaron también los genes para las opsinas sensibles al rojo y el verde y, como se esperaba, se descubrió que se encontraban en el cromosoma X. Los genes para el rojo y el verde son muy similares, ya que comparten el 98% de la secuencia de DNA.





A, Imagen percibida por una persona con visión del color normal. **B**, Percepción prevista por una persona con protanopía, una forma de daltonismo rojo-verde. Copyright George V. Kelvin.

Es evidente que los dicrómatas no son realmente daltónicos, porque pueden percibir una gama bastante amplia de colores diferentes. El verdadero daltonismo (**monocromatismo**, la capacidad de percibir sólo un color) es mucho menos frecuente, ya que afecta aproximadamente a 1 de cada 100.000 personas. Existen dos formas principales de visión monocromática. La **monocromatismo de bastones** es un trastorno autosómico recesivo en el cual toda la función visual está desempeñada por los bastones. El **monocromatismo de conos azules** es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X en el cual están ausentes tanto los conos rojos como los conos verdes.

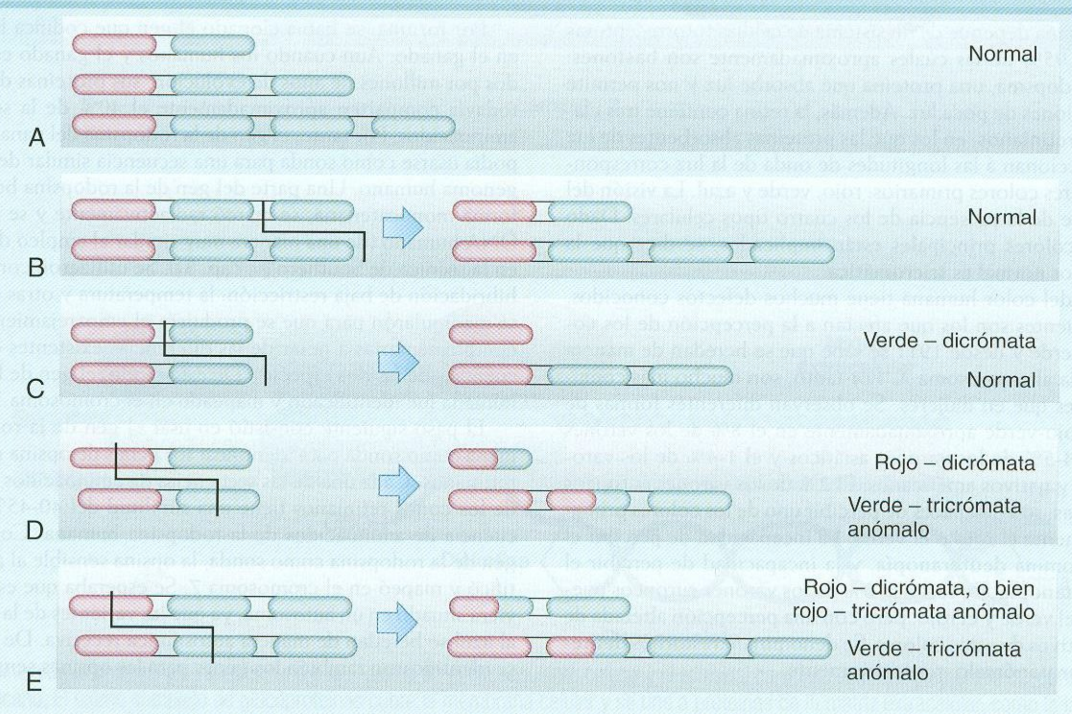
La clonación de los genes responsables de la percepción del color ha revelado varios hechos interesantes sobre la biología y la evolución de la visión del color en los humanos. En la década de 1980, Jeremy Nathans y colaboradores razonaron que las opsinas de los cuatro tipos de células fotorreceptoras podrían tener secuencias similares de aminoácidos, porque desempeñan funciones parecidas. Así, las secuencias de DNA que codifican estas proteínas también deben ser similares. Pero ninguno de estos genes se había localizado y se ignoraba la naturaleza precisa de los productos proteínicos. ¿Cómo podían localizar estos genes?

En un primer momento, muchos investigadores esperaban que las personas con defectos de la visión del color mostraran la gama habitual de deleciones y mutaciones de sentido erróneo y finalizadoras presentes en otros trastornos. Pero estudios posteriores revelaron algunas sorpresas. Se halló que los genes de la opsina para el rojo y el verde están situados uno al lado del otro en el brazo largo distal del cromosoma X y que las personas normales sólo tienen una copia del gen para el rojo, pero entre una y varias copias del gen para el verde. Los múltiples genes para el verde tienen una secuencia de DNA idéntica en un 99,9% y la presencia de múltiples copias de estos genes no afecta a la percepción del color porque sólo el gen para el rojo y el primer gen para el verde están expresados en la retina. No obstante, cuando no hay genes para el verde, se produce deuteranopía. Las personas que no tienen el único gen para el rojo sufren protanopía.

El aspecto especial de estas deleciones es que son consecuencia de un **entrecruzamiento desigual** durante la meiosis. A diferencia del entrecruzamiento ordinario, en el cual se intercambian segmen-

(Continúa)

CUADRO 5-1
Visión del color: biología molecular y evolución *(cont.)*



A, Los individuos normales tienen un gen para el rojo y entre uno y varios genes para el verde. **B**, El entrecruzamiento desigual (o recombinación no homóloga) causa una variación normal en el número de los genes para el verde. **C**, El entrecruzamiento desigual puede producir un dicrómata para el verde sin genes para este color (deuteranopía). **D**, El entrecruzamiento desigual que tiene lugar en los genes para el rojo y el verde puede producir un dicrómata para el rojo (protanopía) o un tricrómata anómalo para el verde (deuteranomalía). **E**, Los entrecruzamientos en los genes para el rojo y el verde también pueden producir tricrómatas anómalos (protanomalía). El grado de percepción del color rojo y verde depende de dónde tiene lugar el entrecruzamiento en los genes. *(Modificado de Nathans J, Merbs SL, Sung C, et al. The genes for color vision. Sci Am. 1989;260:42-9.)*

tos iguales de cromosomas (v. cap. 2), el entrecruzamiento desigual provoca una pérdida de material cromosómico en un homólogo cromosómico y ganancia de material en el otro. Al parecer, el entrecruzamiento desigual está facilitado por la elevada similitud de la secuencia de DNA entre los genes para el rojo y el verde. Es relativamente fácil que el aparato celular cometa un error a la hora de decidir dónde debe tener lugar el entrecruzamiento. Así, una mujer con un gen para el rojo y dos genes para el verde podría producir un gameto con un gen para el rojo y un gen para el verde y otro gameto con un gen para el rojo y tres genes para el verde. El entrecruzamiento desigual también podría producir gametos con ninguna copia de un gen, lo que provoca protanopía o deuteranopía.

El entrecruzamiento desigual explica también la visión del color protanómala y deuteranomála. Aquí, el entrecruzamiento tiene lugar en los genes para el rojo y el verde, resultando en un nuevos cromosomas con genes híbridos (p. ej., una parte del gen para el rojo se fusiona con una parte del gen para el verde). El cociente relativo de los componentes rojos y verdes de estos **genes de fusión** determina el grado y la naturaleza de la anomalía roja-verde.

Dado que los genes de la opsina tienen secuencias de DNA similares y llevan a cabo funciones parecidas, pertenecen a una familia de genes, igual que los genes de la globina (v. cap. 3). Esto indica que han evolucionado a partir de un único gen ancestral que, con el tiempo, se duplicó y divergió para codificar proteínas distintas pero emparentadas. Se hallan evidencias de este proceso al comparar estos genes en los humanos y otras especies. Puesto que los genes de la opsina para el rojo y el verde ligada al cromosoma X muestran un grado muy elevado de similitud de la secuencia de DNA, estos dos genes serían el resultado de la duplicación más reciente. En realidad, los humanos comparten los cuatro genes de la opsina con los simios y los monos del Viejo Mundo, pero los monos del Nuevo Mundo, menos emparentados, sólo tienen un gen de opsina en los cromosomas X. Por tanto, es probable que la duplicación rojo-verde tuviera lugar en algún momento posterior a la división de los monos del Nuevo y el Viejo Mundo, que se produjo hace unos 30 o 40 millones de años. Comparaciones similares sitúan la división de los genes de la opsina ligados al cromosoma X y autosómicos hace aproximadamente 500 millones de años. Y por último, las comparaciones con la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, indican que la duplicación que dio lugar a los genes del pigmento visual de los bastones y los conos pueden haber tenido lugar hace nada menos que 1.000 millones de años.

tentes, porque $q^2 = 0{,}00000001$, o 1 de cada 100.000.000. Este ejemplo demuestra que, en general, los varones están afectados con mayor frecuencia por las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X que las mujeres, y que esta diferencia es tanto más pronunciada cuanto más rara es la enfermedad.

Dado que las mujeres tienen dos copias del cromosoma X y los varones sólo una (hemicigosidad), las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X son mucho más frecuentes en los varones que en las mujeres.

TABLA 5-1

Ejemplos adicionales de trastornos recesivos ligados al cromosoma X

Nombre	Gen	Características clínicas
Retinosquisis juvenil	*RS1*	Deterioro visual progresivo causado por la rotura de la capa de fibra óptica de la retina; inicio en la primera o segunda década de vida; deterioro normalmente de entre 20/60 y 20/120
Discondrosteosis de Leri-Weill	*SHOX*	Deformidad de Madelung del radio y el cúbito; mesomelia (acortamiento de los antebrazos y las piernas inferiores); estatura baja
ATR-X	*ATRX*	Retraso mental; anomalías genitales; y α-talasemia sin anomalías del complejo génico de la α-globina
Hipoplasia ectodérmica hipohidrótica	*EDA*	Sudoración reducida e intolerancia al calor; cabello, pestañas y cejas escasos y de color poco intenso; dientes anormales o ausentes; infecciones recidivantes de las vías respiratorias altas
Raquitismo resistente a la vitamina D	*PHEX*	Hipofosfatemia debida a reducción de la reabsorción renal del fosfato; estatura baja; piernas arqueadas; mala formación de los dientes
Síndrome de Aarskog-Scott (displasia faciogenital)	*FGD1*	Estatura baja; hipertelorismo; anomalías genitales
Fisura palatina con anquiloglosia	*TBX22*	Fisura palatina con o sin anquiloglosia (frenillo corto)
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	*PLP1*	Defecto de la mielinación; normalmente se manifiesta en la primera infancia; caracterizada por nistagmo, hipotonía, espasticidad, muerte prematura
Diabetes insípida nefrógena	*AVPR2*	Respuesta alterada a la hormona antidiurética que provoca incapacidad de concentrar orina, polidipsia (sed excesiva), poliuria (producción excesiva de orina)
Trastornos del espectro otopalatodigital	*FLNA*	Displasia esquelética que puede ser entre leve y mortal; varones con afectación más grave que las mujeres

Las genealogías para las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X muestran varias características que las distinguen de las genealogías para las enfermedades autosómicas dominantes y recesivas (fig. 5-3). Como se acaba de mencionar, el rasgo es mucho más frecuente en los varones que en las mujeres. Puesto que un padre sólo puede transmitir un cromosoma Y a su hijo, los genes ligados al cromosoma X no se transmiten de padre a hijo. (En cambio, puede observarse transmisión de padre a hijo en los alelos de enfermedades autosómicas.) Un alelo de enfermedad ligada al cromosoma X puede transmitirse a través de una serie de mujeres heterocigóticas fenotípicamente normales, con lo que parece que se salte generaciones. El gen se transmite de un padre afectado a todas su hijas, quienes, como portadoras, lo transmiten aproximadamente a la mitad de sus hijos, que están afectados.

La herencia recesiva ligada al cromosoma X se caracteriza por ausencia de transmisión de padre a hijo, saltos de generaciones cuando los genes se transmiten a través de mujeres portadoras y predominio de varones afectados.

El tipo de emparejamiento más frecuente con el que se transmiten genes recesivos ligados al cromosoma X es la combinación de una mujer portadora y un varón normal. La madre portadora transmitirá el gen de la enfermedad a la mitad de sus hijos y la mitad de sus hijas, de media. Tal como se muestra en la figura 5-4, aproximadamente la mitad de las hijas de este tipo de emparejamiento serán portadoras, y la otra mitad serán normales. La mitad de los hijos serán normales, y la mitad, de media, tendrán la enfermedad.

El otro tipo de emparejamiento habitual es el de un padre afectado y una madre homocigótica no afectada (fig. 5-5). Aquí, todos los hijos serán normales porque el padre sólo puede transmitirles el cromosoma Y. Puesto que todas las hijas reciben el cromosoma X del padre, todas serán portadoras heterocigóticas. Ninguno de los descendientes manifestará la enfermedad, sin embargo. Dado que el padre transmitirá el cromosoma X a sus hijas y no puede transmitírselo a sus hijos, estos riesgos, a diferencia de los que se mencionan en el párrafo anterior, son cifras exactas y no estimaciones de probabilidad.

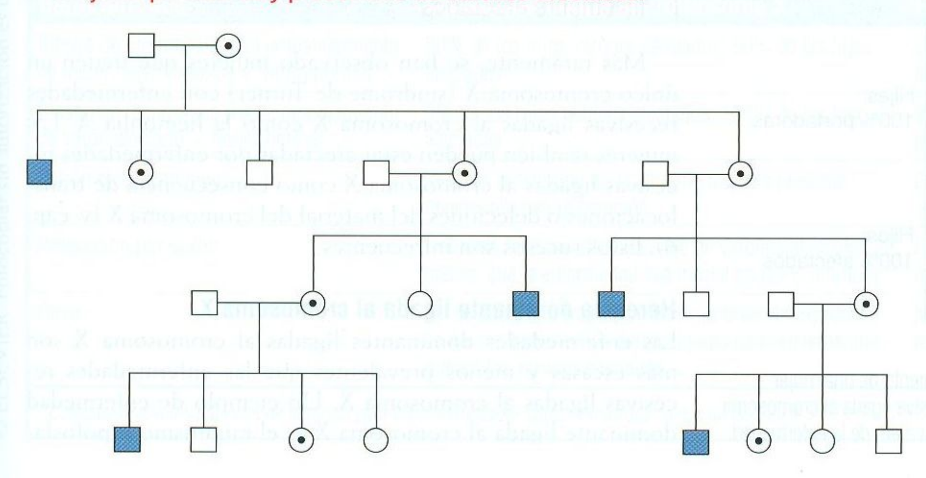


FIGURA 5-3
Genealogía que muestra la herencia de un rasgo recesivo ligado al cromosoma X. Los *símbolos coloreados* representan a los individuos afectados y los *símbolos punteados*, a los portadores heterocigóticos.

Padre \ Madre	X_1	X_2	
X_1	X_1X_1	X_1X_2	Hijas: 50% normales, 50% portadoras
Y	X_1Y	X_2Y	Hijos: 50% normales, 50% afectados

FIGURA 5-4
Representación en un cuadro de Punnett del emparejamiento de una mujer heterocigótica portadora del gen de una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X con un varón normal. X_1, cromosoma con alelo normal; X_2, cromosoma con alelo de la enfermedad.

Padre \ Madre	X_1	X_2	
X_2	X_2X_1	X_2X_2	Hijas: 50% afectadas, 50% portadoras
Y	X_1Y	X_2Y	Hijos: 50% normales, 50% afectados

FIGURA 5-6
Representación en un cuadro de Punnett del emparejamiento de una mujer portadora con un varón afectado por una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. X_1, cromosoma con alelo normal; X_2, cromosoma con alelo de la enfermedad.

Un tipo de unión menos frecuente es el de un padre afectado y una madre portadora (fig. 5-6). La mitad de las hijas serán portadoras heterocigóticas, y la otra mitad, de media, serán homocigóticas para el gen de la enfermedad y por tanto estarán afectadas. La mitad de los hijos serán normales y la otra mitad estarán afectados. Puede parecer que se ha producido una transmisión de padre a hijo de la enfermedad, pero en realidad el hijo afectado ha recibido el alelo patológico de su madre.

Los riesgos de recidiva de los trastornos recesivos ligados al cromosoma X son más complejos que los de los trastornos autosómicos. El riesgo depende del genotipo de cada progenitor y del sexo de sus hijos.

En ocasiones, mujeres que heredan una única copia de un alelo de enfermedad recesiva ligada al cromosoma X pueden estar afectadas por la enfermedad. Imaginemos un embrión de sexo femenino que ha recibido un alelo normal del factor de coagulación VIII de un progenitor y un alelo mutado del factor de coagulación VIII del otro. Normalmente, la inactivación del cromosoma X resultaría en cantidades aproximadamente iguales de células con los cromosomas X paterno y materno activos. En este caso, la mujer portadora produciría en torno al 50% de la cantidad normal de factor VIII y sería fenotípicamente normal. No obstante, dado que la inactivación del cromosoma X es un proceso aleatorio, a veces resulta una mujer heterocigótica en la que casualmente casi todos los cromosomas X activos son los que contienen la mutación causante de enfermedad. Estas mujeres muestran hemofilia A y se las denomina **heterocigotas afectadas** ya que expresan la enfermedad. Ya que estas mujeres suelen mantener al menos una pequeña proporción de cromosomas X normales activos, tienden a mostrar una afectación relativamente leve. Por ejemplo, aproximadamente el 5% de las mujeres que son heterocigotas para una mutación del factor VIII experimentan hemofilia leve debido a una deficiencia del factor VIII.

Padre \ Madre	X_1	X_1	
X_2	X_2X_1	X_2X_1	Hijas: 100% portadoras
Y	X_1Y	X_1Y	Hijos: 100% afectados

FIGURA 5-5
Representación en un cuadro de Punnett del emparejamiento de una mujer normal con un varón afectado por una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. X_1, cromosoma con alelo normal; X_2, cromosoma con alelo de la enfermedad.

Dado que la inactivación del cromosoma X es un proceso aleatorio, en algunos heterocigotos de sexo femenino se inactivan la mayoría de los cromosomas X normales en las células. Estos heterocigotos manifiestos suelen estar levemente afectados.

Más raramente, se han observado mujeres que tienen un único cromosoma X (síndrome de Turner) con enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X como la hemofilia A. Las mujeres también pueden estar afectadas por enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X como consecuencia de translocaciones o deleciones del material del cromosoma X (v. cap. 6). Estos sucesos son infrecuentes.

Herencia dominante ligada al cromosoma X

Las enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X son más escasas y menos prevalentes que las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X. Un ejemplo de enfermedad dominante ligada al cromosoma X es el raquitismo hipofosfa-

témico, en el cual los riñones tienen alterada la capacidad de reabsorber fosfato. Esto provoca una osificación anormal, con arqueamiento y deformación de los huesos (raquitismo). Otro ejemplo es la incontinencia pigmentaria de tipo 1, un trastorno caracterizado por una pigmentación cutánea anormal, dientes cónicos o ausentes y anomalías oculares y, en algunos casos, neurológicas. Este trastorno sólo se da en mujeres. Se cree que los varones hemicigóticos sufren una afectación tan grave que no sobreviven hasta el nacimiento. En general, las mujeres heterocigóticas, que tienen un cromosoma X normal, tienden a mostrar una expresión más leve de los rasgos dominantes ligados al cromosoma X (igual que los heterocigotos para la mayoría de los genes de enfermedades autosómicas dominantes sufren una afectación menos grave que los homocigotos).

La herencia dominante ligada al cromosoma X también se observa en el síndrome de Rett, un trastorno del desarrollo neurológico que se observa en 1 de cada 10.000 mujeres y en una proporción muy inferior de varones, la mayoría de los cuales no sobreviven hasta el nacimiento. El síndrome de Rett se caracteriza por comportamiento autista, retraso mental, convulsiones y ataxia de la marcha. La gravedad de este trastorno varía sustancialmente entre las mujeres afectadas, en reflejo de los efectos de la inactivación aleatoria del cromosoma X: en las mujeres con afectación leve, se han inactivado al azar un gran porcentaje de los cromosomas X que contienen la mutación causante de la enfermedad. Aproximadamente el 95% de los casos de síndrome de Rett clásico están causados por mutaciones del gen *MECP2*, y la mayoría de estas mutaciones son sucesos *de novo* que se dan en la línea germinal paterna (lo que concuerda con una tasa de mutación superior en la formación de gametos masculinos, como se comenta en el cap. 3). El producto proteínico codificado por *MECP2* se une a las secuencias CG metiladas presentes en las regiones 5′ de otros genes. Tras unirse a estas secuencias, la proteína ayuda a reclutar otras proteínas que reprimen la transcripción mediante la condensación de la cromatina. Las mutaciones de pérdida de función de *MECP2* provocan la expresión inadecuada de genes que se cree intervienen en el desarrollo cerebral.

En la figura 5-7 se ilustra una genealogía con herencia dominante ligada al cromosoma X. Al igual que en las enfermedades autosómicas dominantes, una persona sólo tiene que heredar una única copia de un gen de enfermedad dominante ligada al cromosoma X para manifestar el trastorno. Dado que las mujeres tienen dos cromosomas X, cada uno de los cuales es un posible portador del gen de la enfermedad, están afectadas aproximadamente el doble que los varones (a menos que el trastorno sea mortal en los varones, como en la incontinencia pigmentaria). Los padres afectados no pueden transmitir el rasgo a sus hijos varones. Todas sus hijas deben heredar el gen de la enfermedad, así que todas están afectadas. Las mujeres afectadas suelen ser heterocigotas y, por tanto, tienen una probabilidad del 50% de transmitir el alelo de la enfermedad a sus hijas e hijos. Las características de la herencia dominante y recesiva ligada al cromosoma X se resumen en la tabla 5-2. Como se ha mencionado anteriormente, la distinción entre estas categorías puede estar difusa debido a la penetrancia incompleta en los heterocigotos de las mutaciones dominantes ligadas al cromosoma X y a la presencia de enfermedad en heterocigotos para mutaciones recesivas ligadas al cromosoma X (heterocigotos afectados).

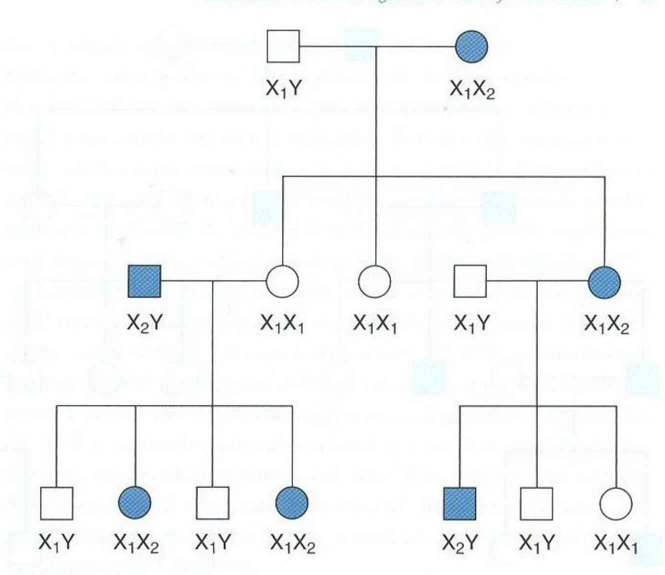


FIGURA 5-7
Genealogía que demuestra la herencia de un rasgo dominante ligado al cromosoma X. X_1, cromosoma con alelo normal; X_2, cromosoma con alelo de la enfermedad.

TABLA 5-2
Comparación de las principales características de los patrones de herencia dominante y recesiva ligada al cromosoma X*

Característica	Dominante ligada al cromosoma X	Recesiva ligada al cromosoma X
Riesgo de recurrencia para emparejamiento de mujer heterocigótica × varón normal	50% de los hijos varones afectados; 50% de las hijas afectadas	50% de los hijos varones afectados; 50% de hijas portadoras heterocigóticas
Riesgo de recurrencia para emparejamiento de varón afectado × mujer normal	0% de los hijos varones afectados; 100% de las hijas afectadas	0% de los hijos varones afectados; 100% de hijas portadoras heterocigóticas
Patrón de transmisión	Vertical; el fenotipo de la enfermedad está presente generación tras generación	Pueden observarse saltos de generaciones, que representan transmisión a través de mujeres portadoras
Proporción por sexos	Doble de mujeres afectadas que de varones afectados (a menos que la enfermedad sea mortal en estos últimos)	Prevalencia mucho mayor de varones afectados; las mujeres homocigóticas afectadas son infrecuentes
Otros	No se observa transmisión entre varones; la expresión es menos grave en los heterocigotos de sexo femenino que en los varones afectados	No se observa transmisión entre varones; puede haber heterocigotos manifiestos de sexo femenino

Compárese con los patrones de herencia para las enfermedades autosómicas que se dan en la tabla 4-1.

FIGURA 5-8
Genealogía que demuestra la herencia de un rasgo ligado al cromosoma Y. La transmisión tiene lugar exclusivamente de varón a varón.

Las enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X muestran unos patrones de herencia característicos. Son el doble de frecuentes en las mujeres que en los varones, el salto de generaciones es raro y no hay transmisión de padre a hijo.

Herencia ligada al cromosoma Y

Aunque consiste en unos 60 Mb de DNA, el cromosoma Y contiene un número de genes relativamente pequeño. Sólo se han identificado unas decenas de genes ligados al cromosoma Y, u **holándricos**. Éstos incluyen el gen que inicia la diferenciación del embrión a varón (v. cap. 6), varios genes que codifican factores de espermatogénesis específica de los testículos y un antígeno de histocompatibilidad menor (denominado HY). Varios genes de mantenimiento (*housekeeping*) están situados en el cromosoma Y, y todos tienen homólogos que escapan a la inactivación en el cromosoma X. La transmisión de los rasgos ligados al cromosoma Y se produce estrictamente de padre a hijo (fig. 5-8).

RASGOS LIMITADOS E INFLUIDOS POR EL SEXO

A veces hay confusión acerca de los rasgos que están ligados al sexo y los que están **limitados** o **influidos por el sexo**. Un rasgo limitado por el sexo sólo se da en uno de los sexos, debido, por ejemplo, a las diferencias anatómicas. Los defectos uterinos o testiculares hereditarios serían ejemplos de ello. Un buen ejemplo de un rasgo influido por el sexo es la alopecia androgénica, que se da tanto en varones como en mujeres pero que es mucho más frecuente en los varones. Esto se debe en parte a las diferencias sexuales en las concentraciones de hormonas. Contrariamente a la creencia generalizada, la alopecia androgénica no está estrictamente ligada al cromosoma X, aunque la variación en el gen del receptor de andrógenos ligado al cromosoma X está asociada a la calvicie. Se cree que también hay genes autosómicos que influyen en la alopecia androgénica, lo que ayuda a explicar la aparente transmisión de padre a hijo de este rasgo.

HERENCIA MITOCONDRIAL

La gran mayoría de las enfermedades genéticas están causadas por defectos del genoma nuclear. No obstante, un número pequeño pero significativo de enfermedades pueden estar causadas por mutaciones del DNA mitocondrial. Debido a las propiedades únicas de las mitocondrias, estas enfermedades muestran modos de herencia característicos y un elevado grado de variabilidad fenotípica.

Cada célula humana contiene varios centenares de mitocondrias o más en el citoplasma. A través del complejo proceso de la fosforilación oxidativa, estos orgánulos producen adenosintrifosfato (ATP), la fuente de energía esencial para el metabolismo celular. Así, las mitocondrias tienen una importancia fundamental para la supervivencia celular.

Las mitocondrias cuentan con sus propias moléculas de DNA, que aparecen en varias copias por orgánulo y consisten en 16.569 pares de bases dispuestas en una molécula circular bicatenaria (fig. 5-9). El genoma mitocondrial codifica dos RNA ribosómicos (rRNA), 22 RNA de transferencia (tRNA) y 13 polipéptidos implicados en la fosforilación oxidativa. (Otros 90 genes de DNA nuclear aproximadamente codifican también polipéptidos que son transportados a las mitocondrias para participar en la fosforilación oxidativa.) La transcripción del DNA mitocondrial (mtDNA) tiene lugar en la mitocondria, independientemente del núcleo. A diferencia de los genes nucleares, los genes de mtDNA no contienen intrones. Al estar situado en el citoplasma, el mtDNA se hereda exclusivamente por vía materna (fig. 5-10). Los varones no transmiten mtDNA a su descendencia porque los espermatozoides sólo contienen un pequeño número de moléculas de mtDNA, que no se incorporan al embrión en desarrollo. (Se ha observado un caso aislado de transmisión paterna de una mutación del DNA mitocondrial, pero estos sucesos parecen ser extremadamente infrecuentes.)

La tasa de mutación del mtDNA es unas 10 veces superior a la del DNA nuclear. Esto se debe a la relativa ausencia de mecanismos de reparación del DNA en el mtDNA y también a los daños producidos por los radicales libres de oxígeno que se liberan durante el proceso de fosforilación oxidativa.

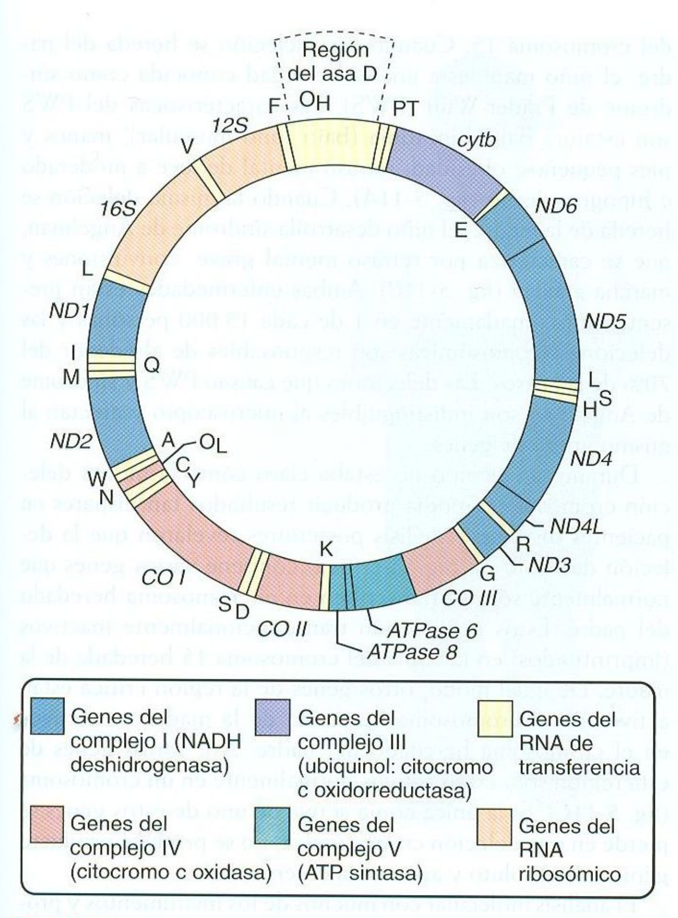


FIGURA 5-9
Genoma del DNA mitocondrial circular. Se muestran las ubicaciones de los genes codificadores de proteínas (para nicotinamida adenindinucleótido [NADH] deshidrogenasa, citocromo c oxidasa, citocromo c oxidorreductasa y adenosintrifosfato [ATP] sintasa), así como las ubicaciones de los dos genes de RNA ribosómico y 22 genes de RNA de transferencia (designados por una única letra). Se indican los orígenes de la replicación de las cadenas pesadas (OH) y ligeras (OL) y el asa D no codificante (también denominada región de control). *(Modificado a partir de MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database. http://www.mitomap.org, 2008.)*

Puesto que cada célula contiene una *población* de moléculas de mtDNA, una única célula puede albergar algunas moléculas que contienen una mutación del mtDNA y otras moléculas que no la tienen. Esta heterogeneidad en la composición del DNA, denominada **heteroplasmia**, representa una importante causa de expresión variable de las enfermedades mitocondriales. Cuanto mayor es el porcentaje de moléculas de mtDNA mutante, más grave es la expresión de la enfermedad. Cuando las células se dividen, pueden producirse alteraciones en el porcentaje de alelos mutantes debido a la variación casual (idéntica en concepto a la deriva genética, descrita en el cap. 3) o a una ventaja selectiva (p. ej., las deleciones producen una molécula de mtDNA más corta que puede replicarse con mayor rapidez que la molécula de longitud completa).

Cada tipo de tejido requiere una cantidad determinada de ATP para su funcionamiento normal. Aunque puede tolerarse cierta variación en las concentraciones de ATP, normalmente hay un umbral por debajo del cual las células empiezan a degenerar y morir. Los sistemas orgánicos con grandes necesidades de ATP y umbrales elevados tienden a ser los más afectados por las enfermedades mitocondriales. Por ejemplo, el sistema nervioso central consume en torno al 20% de la producción de ATP del cuerpo y, por tanto, a menudo está afectado por las mutaciones del mtDNA.

Al igual que los trastornos de la globina, los trastornos mitocondriales pueden clasificarse en función del tipo de mutación causante. Las mutaciones de cambio de sentido *(missense)* en los genes del mtDNA codificantes de proteínas causan una de las enfermedades más conocidas del mtDNA, la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, del inglés *Leber hereditary optic neuropathy*). Esta enfermedad, que afecta aproximadamente a 1 de cada 10.000 personas, se caracteriza por una pérdida rápida de visión en el campo visual central como consecuencia de la muerte del nervio óptico. Normalmente se inicia en la tercera década de vida y es irreversible. La heteroplasmia es mínima en la LHON, por lo que la expresión tiende a ser relativamente uniforme y las genealogías de este trastorno suelen mostrar un claro patrón de herencia mitocondrial.

Las mutaciones de una única base en un gen de tRNA pueden provocar síndrome de epilepsia mioclónica con fibras rojas desestructuradas (MERRF, del inglés *myoclonic epilepsy with ragged-red fiber syndrome*), un trastorno que se caracteriza por epilepsia, demencia, ataxia (movimiento muscular descoordinado) y miopatía (enfermedad muscular). El MERRF está caracterizado por mtDNA heteroplásmico y por tanto tiene una expresión muy variable. Otro ejemplo de enfermedad mitocondrial causada por una mutación de una única base de tRNA son los episodios de encefalopatía mitocondrial y pseudoictus (MELAS, del inglés *mitochondrial encephalomyopathy and stroke-like*). Como el MERRF, el MELAS es heteroplásmico y de expresión muy variable.

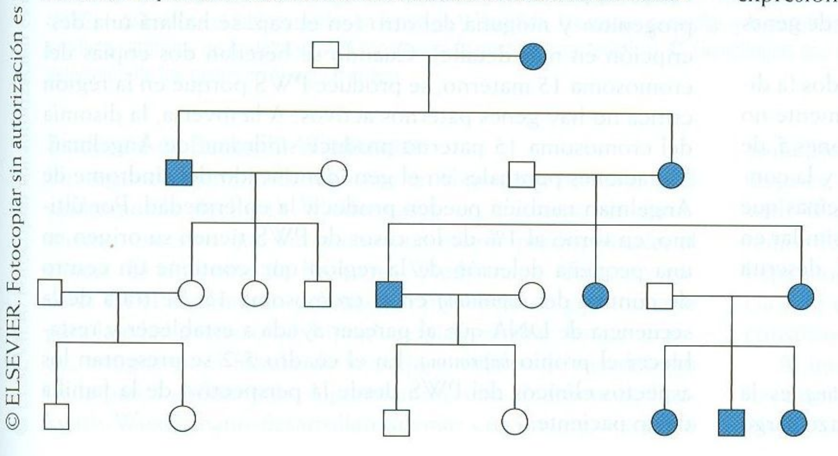


FIGURA 5-10
Genealogía que ilustra la herencia de una enfermedad causada por una mutación del DNA mitocondrial. Sólo las mujeres pueden transmitir la mutación de la enfermedad a su descendencia. En esta genealogía se muestra una penetrancia completa de la mutación causante de enfermedad, aunque muchas veces la heteroplasmia provoca una penetrancia incompleta de las enfermedades mitocondriales.

La última clase de mutaciones del mtDNA consiste en duplicaciones y deleciones. Éstas pueden producir enfermedad de Kearns-Sayre (debilidad muscular, lesiones cerebelosas e insuficiencia cardíaca), síndrome de Pearson (insuficiencia pancreática infantil, pancitopenia y acidosis láctica) y oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO, del inglés *chronic progressive external ophtalmoplegia*). Hasta la fecha, las mutaciones causantes de enfermedad presentes en el mtDNA incluyen más de 100 mutaciones puntuales y más de 100 deleciones o duplicaciones.

Las mutaciones mitocondriales están asociadas también a algunas enfermedades humanas frecuentes. Una mutación mitocondrial causa una forma de sordera de inicio tardío, y la mutación del MELAS está presente en el 1-2% de las personas con diabetes mellitus de tipo 2. Los defectos mitocondriales también pueden estar asociados a algunos casos de enfermedad de Alzheimer, aunque todavía no se sabe a ciencia cierta si las mutaciones mitocondriales son una causa primaria o un suceso secundario. También se ha propuesto que las mutaciones del mtDNA, que se acumulan a lo largo de la vida de un individuo como consecuencia de la formación de radicales libres, podrían contribuir al proceso de envejecimiento.

Las mitocondrias, que producen ATP, tienen su propio DNA especial. El DNA mitocondrial se hereda por vía materna y presenta una elevada tasa de mutación. Se sabe que varias enfermedades están causadas por mutaciones del DNA mitocondrial.

IMPRONTA GENÓMICA O *IMPRINTING*

El trabajo experimental de Mendel con guisantes estableció que el fenotipo es el mismo si un alelo determinado se hereda de la madre o del padre. En realidad, este principio ha formado parte del dogma central de la genética durante mucho tiempo. Recientemente, no obstante, se ha hecho cada vez más evidente que no siempre se cumple. En algunos genes humanos, uno de los alelos es inactivo transcripcionalmente (no se produce mRNA) en función del progenitor del que proviene. Por ejemplo, un alelo transmitido por la madre sería inactivo, y el mismo alelo transmitido por el padre sería activo. El individuo normal sólo tendría una copia transcripcionalmente activa del gen. Este proceso de silenciación génica se denomina ***imprinting***, y se dice que los genes silenciados transcripcionalmente están *imprintados*. Se sabe que al menos varias decenas de genes humanos, quizá hasta unos 200, están imprintados.

Los alelos imprintados tienden a estar muy metilados (a diferencia de la copia no sellada del alelo, que normalmente no está metilada). La unión de grupos metilos a las regiones 5' de los genes, junto con la hipoacetilación de la histona y la condensación de la cromatina, inhiben la unión de proteínas que activan la transcripción. Se trata de un proceso muy similar en muchos aspectos a la inactivación del cromosoma X, descrita en un punto anterior de este capítulo.

Síndromes de Prader-Willi y Angelman

Un asombroso ejemplo de enfermedad del *imprinting* es la provocada por una deleción de unas 4 Mb del brazo largo del cromosoma 15. Cuando esta deleción se hereda del padre, el niño manifiesta una enfermedad conocida como síndrome de Prader-Willi (PWS). Las características del PWS son estatura baja, hipotonía (bajo tono muscular), manos y pies pequeños, obesidad, retraso mental de leve a moderado e hipogonadismo (fig. 5-11*A*). Cuando la misma deleción se hereda de la madre, el niño desarrolla síndrome de Angelman, que se caracteriza por retraso mental grave, convulsiones y marcha atáxica (fig. 5-11*B*). Ambas enfermedades están presentes aproximadamente en 1 de cada 15.000 personas y las deleciones cromosómicas son responsables de alrededor del 70% de los casos. Las deleciones que causan PWS y síndrome de Angelman son indistinguibles al microscopio y afectan al mismo grupo de genes.

Durante un tiempo no estaba claro cómo la misma deleción cromosómica podía producir resultados tan dispares en pacientes distintos. Análisis posteriores revelaron que la deleción de 5 Mb (la región crítica) contiene varios genes que normalmente sólo se transcriben en el cromosoma heredado del padre. Estos genes están transcripcionalmente inactivos (imprintitados) en la copia del cromosoma 15 heredada de la madre. De igual modo, otros genes de la región crítica están activos en el cromosoma heredado de la madre e inactivos en el cromosoma heredado del padre. Así, varios genes de esta región sólo están activos normalmente en un cromosoma (fig. 5-11*C*). Si la única copia activa de uno de estos genes se pierde en una deleción cromosómica, no se produce producto génico en absoluto y aparece la enfermedad.

El análisis molecular con muchos de los instrumentos y procedimientos esbozados en el capítulo 3 (polimorfismos microsatélites, clonación y secuenciación del DNA) ha identificado varios genes específicos en la región crítica del cromosoma 15. El gen responsable del síndrome de Angelman codifica una proteína que interviene en la degradación proteica mediada por ubicuitina durante el desarrollo cerebral (lo que concuerda con el retraso mental y la ataxia que se observan en este trastorno). En el tejido cerebral, este gen sólo está activo en el cromosoma heredado de la madre; así, una deleción transmitida por vía materna elimina la única copia activa del gen. Varios genes de la región crítica implicados en el PWS sólo se transcriben en el cromosoma transmitido por el padre.

Existen varios mecanismos, además de las deleciones cromosómicas, que pueden causar PWS y síndrome de Angelman. Uno de ellos es la **disomía uniparental**, un trastorno en el cual la persona hereda dos copias de un cromosoma de un progenitor y ninguna del otro (en el cap. se hallará una descripción en más detalle). Cuando se heredan dos copias del cromosoma 15 materno, se produce PWS porque en la región crítica no hay genes paternos activos. A la inversa, la disomía del cromosoma 15 paterno produce síndrome de Angelman. Mutaciones puntuales en el gen identificado del síndrome de Angelman también pueden producir la enfermedad. Por último, en torno al 1% de los casos de PWS tienen su origen en una pequeña deleción de la región que contiene un centro de control del *imprinting* en el cromosoma 15. Se trata de la secuencia de DNA que al parecer ayuda a establecer y restablecer el propio *imprinting*. En el cuadro 5-2 se presentan los aspectos clínicos del PWS desde la perspectiva de la familia de un paciente.

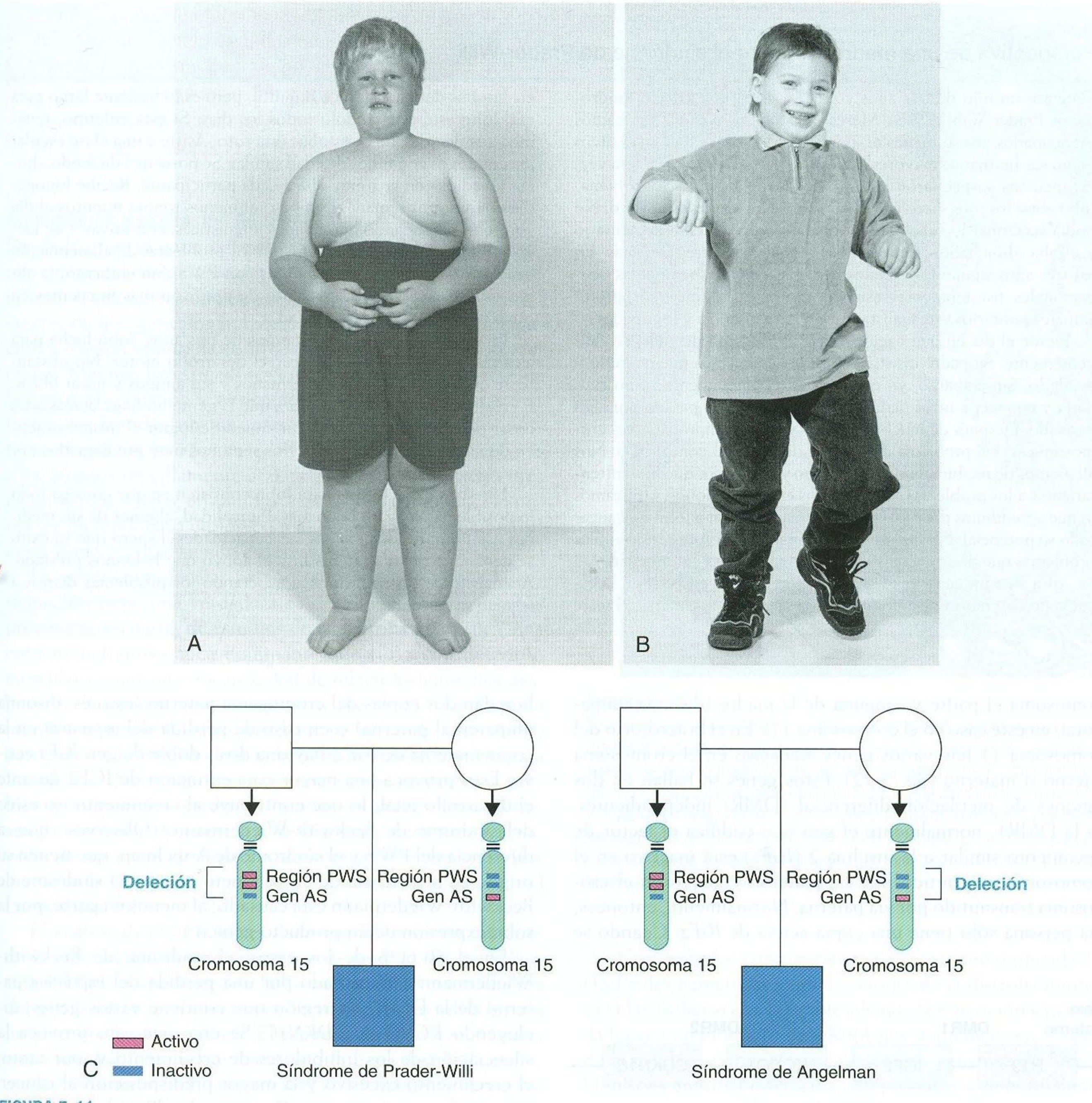


FIGURA 5-11
Ilustración del efecto del *imprinting* en las deleciones del cromosoma 15. **A**, La herencia de la deleción a través del padre produce síndrome de Prader-Willi (PWS) (obsérvense el labio superior en forma de V invertida, las manos pequeñas y la obesidad troncal). **B**, La herencia de la deleción a través de la madre produce síndrome de Angelman (AS) (obsérvese la postura característica). **C**, Genealogías que ilustran el patrón de herencia de esta deleción y el estado de activación de los genes en la región crítica.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

Un segundo ejemplo de *imprinting* en el genoma humano es el síndrome de Beckwith-Wiedermann, un trastorno de crecimiento excesivo que cursa con una mayor predisposición al cáncer. El síndrome de Beckwith-Wiedermann suele reconocerse en el nacimiento debido a la presencia de gran tamaño para la edad gestacional, hipoglucemia neonatal, lengua grande, arrugas en el lóbulo de la oreja y onfalocele (un defecto de la pared abdominal). Algunos niños con síndrome de Beckwith-Wiedermann desarrollan además crecimiento excesivo asimétrico de una extremidad o un lado del rostro o el tronco (esto es, hemihiperplasia). Los niños con síndrome de Beckwith-Wiedermann presentan un mayor riesgo de desarrollar tumor de Wilms (un cáncer renal) y hepatoblastoma (un cáncer hepático). Ambos tipos de tumores pueden tratarse con eficacia si se detectan pronto; así, el cribado a intervalos regulares constituye una parte importante del tratamiento (v. cap. 15).

Al igual que en el síndrome de Angelman, una minoría de los casos de síndrome de Beckwith-Wiedermann (en torno al 20-30%) están causados por la herencia de dos copias de un

CUADRO 5-2

Perspectiva de una madre respecto al síndrome de Prader-Willi

Tenemos un hijo de tres años y medio, John, que sufre el síndrome de Prader-Willi (PWS). Meses antes de que naciera, estábamos preocupados por su bienestar, porque no era tan activo en el útero como sus hermanos mayores. En cuanto lo vieron por primera vez, los médicos sospecharon que las cosas «no iban del todo bien». John abría los ojos, pero no realizaba ningún otro movimiento. No podía succionar lo suficiente, necesitaba oxígeno complementario y estaba «hinchado». Estuvo hospitalizado casi tres semanas. En los tres años siguientes hicimos múltiples visitas a terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas, asistentes sanitarios domésticos, profesionales sanitarios especialistas en primera infancia y logopedas.

Desde el día en que nació John, buscamos un diagnóstico diligentemente. Su padre insistía en que sólo teníamos que quererlo y ayudarlo. Sin embargo, yo quería saber concretamente cómo ayudarlo y conocer a otros padres que pudieran haber pasado por algo parecido. Después de muchas pruebas y tres «comprobaciones cromosómicas», el problema de John se diagnosticó como PWS. Nos alegramos de recibir alguna orientación y decidimos que nos enfrentaríamos a los problemas que fuéramos encontrándonos. Utilizamos lo que aprendimos del PWS para empezar a ayudar a John a alcanzar todo su potencial. No íbamos a preocuparnos por todos los posibles problemas que podría tener John por causa de esta enfermedad.

John va a un centro preescolar de educación especial en la escuela de enseñanza primaria local cuatro días por semana. El viaje en autobús dura unos cinco minutos, pero es lo bastante largo para que John esté esperándolo todos los días. Si está enfermo, tenemos que decirle que el autobús está roto. Asiste a una clase escolar los domingos con niños de edad similar. Se porta mal diciendo «hola» y «adiós» en voz muy alta a cada participante. Recibe logopedia una vez por semana y yo paso al menos treinta minutos al día con John practicando habilidades lingüísticas, cognitivas y de juego. John no ha experimentado aún los problemas de alimentación que suelen observarse en los niños con PWS. Sin embargo, la alimentación excesiva y el aumento de peso son más frecuentes en otros niños con esta enfermedad.

En comparación con otros niños de tres años, John lucha para alcanzar los hitos del lenguaje y el desarrollo motor. No obstante, le encanta jugar con sus hermanos y sus amigos y mirar libros. En realidad, nos esforzamos para que la gente no haga demasiadas cosas por John, porque podrían impedirle lograr el mismo objetivo de manera independiente. Nos sentimos muy privilegiados por tenerlo en la familia.

Nuestras expectativas para John consisten en que consiga todo lo posible para él y un poco más. En realidad, algunos de sus médicos están impresionados por sus capacidades. Espero que su éxito se deba en parte a la atención y el apoyo que le hemos prestado. Además, espero que John siga superando los problemas diarios a los que se enfrenta.

cromosoma el padre y ninguna de la madre (disomía uniparental, en este caso en el cromosoma 11). En el brazo corto del cromosoma 11 hay varios genes *imprintings* en el cromosoma paterno o materno (fig. 5-12). Estos genes se hallan en dos regiones de metilación diferencial (DMR) independientes. En la DMR1, normalmente el gen que codifica el factor de crecimiento similar a la insulina 2 (*IGF2*) está inactivo en el cromosoma transmitido por vía materna y activo en el cromosoma transmitido por vía paterna. Normalmente, entonces, una persona sólo tiene una copia activa de *IGF2*. Cuando se heredan dos copias del cromosoma paterno (esto es, disomía uniparental paterna) o en caso de pérdida del *imprinting* en la copia materna de *IGF2*, hay una dosis doble de gen *IGF2* activo. Esto provoca una mayor concentración de IGF2 durante el desarrollo fetal, lo que contribuye al crecimiento excesivo del síndrome de Beckwith-Wiedermann. (Obsérvese que, a diferencia del PWS y el síndrome de Angelman, que tienen su origen en la ausencia de un producto génico, el síndrome de Beckwith-Wiedermann está causado, al menos en parte, por la sobreexpresión de un producto génico.)

En el 50-60% de los casos, el síndrome de Beckwith-Wiedermann está causado por una pérdida del *imprinting* paterno de la DMR2, la región que contiene varios genes, incluyendo *KCNQ1* y *CDKN1C*. Se cree que esto provoca la silenciación de los inhibidores de crecimiento y, por tanto, el crecimiento excesivo y la mayor predisposición al cáncer, aunque el mecanismo específico no se ha dilucidado aún.

Alelo materno
DMR1
DMR2
H19 — IGF2 — KCNQ1 — CDKN1C
H19 — IGF2 — KCNQ1 — CDKN1C
Alelo paterno

FIGURA 5-12
Esquema de la organización de varios genes *imprintados* en el cromosoma 11p15.5 que están implicados en la patogenia del síndrome de Beckwith-Wiedemann y el síndrome de Russell-Silver. El síndrome de Beckwith-Wiedemann puede tener su origen en la pérdida del *imprinting* del gen activador del crecimiento, *IGF2*, en el cromosoma transmitido a través de la madre, en la presencia de dos copias del alelo paterno con un *IGF2* activo como consecuencia de disomía uniparental o en el *imprinting* del gen inhibidor del crecimiento, *CDKN1C*, en el cromosoma transmitido a través de la madre. Los defectos del *imprinting* que provocan la disminución de *IGF2* en el alelo paterno causan algunos casos de síndrome de Russell-Silver. *DMR*, región de metilación diferencial; *rojo*, genes que no están metilados y por tanto expresados; *verde*, genes que están metilados y por tanto silenciados.

Síndrome de Russell-Silver

El síndrome de Russell-Silver es un grupo de trastornos clínicamente heterogéneos que se caracterizan por retraso del crecimiento, estatura baja y proporcionada, discrepancia en la longitud de las piernas y rostro pequeño de forma triangular. Aproximadamente una tercera parte de los casos de síndrome de Russell-Silver están causados por anomalías del *imprinting* del cromosoma 11p15.5 que provocan la disminución de IGF2 y un crecimiento reducido. Otro 10% de los casos de síndrome de Russell-Silver están causados por disomía uniparental materna. Así, mientras que el aumento o las copias adicionales de IGF2 activo provocan crecimiento excesivo en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el descenso de IGF2 causa crecimiento reducido en el síndrome de Russell-Silver.

Algunos genes de enfermedades pueden expresarse de diferente manera cuando se heredan por vía materna o paterna. Se trata del *imprinting* genómico. Normalmente está asociado a la metilación del DNA y a la condensación de cromatina, que limitan la acción de los factores de transcripción y reducen la expresión génica.

Anticipación y expansión de repeticiones

Desde la primera parte del siglo XX, se ha observado que algunas enfermedades genéticas parecen tener una edad de inicio inferior o una expresión más grave en las generaciones más recientes de una genealogía. Este patrón se denomina **anticipación** y ha sido objeto de controversia y especulación considerables. Muchos investigadores creían que era un artefacto de la mejor observación y el diagnóstico clínico de épocas más recientes: un trastorno que antes podía no haber sido diagnosticado hasta los 60 años de edad, ahora podía diagnosticarse a los 40 años sencillamente gracias a los mejores instrumentos diagnósticos. Otros, en cambio, creían que la anticipación podía ser un fenómeno biológico real, aunque las evidencias del mecanismo seguían siendo esquivas.

La genética molecular ha aportado pruebas de que la anticipación tiene una verdadera base biológica. Estas pruebas provienen, en parte, de estudios de la distrofia miotónica, una enfermedad autosómica dominante que cursa con deterioro muscular y miotonía (incapacidad de relajar los músculos después de la contracción) progresivos (fig. 5-13). La distrofia miotónica, presente aproximadamente en 1 de cada 8.000 personas, es la distrofia muscular más frecuente que afecta a los adultos. Normalmente este trastorno se caracteriza también por arritmias cardíacas (ritmos cardíacos anormales), atrofia testicular, resistencia a la insulina y cataratas. La mayoría de los casos de distrofia miotónica están causados por mutaciones en *DMPK*, un gen de proteincinasa situado en el cromosoma 19.

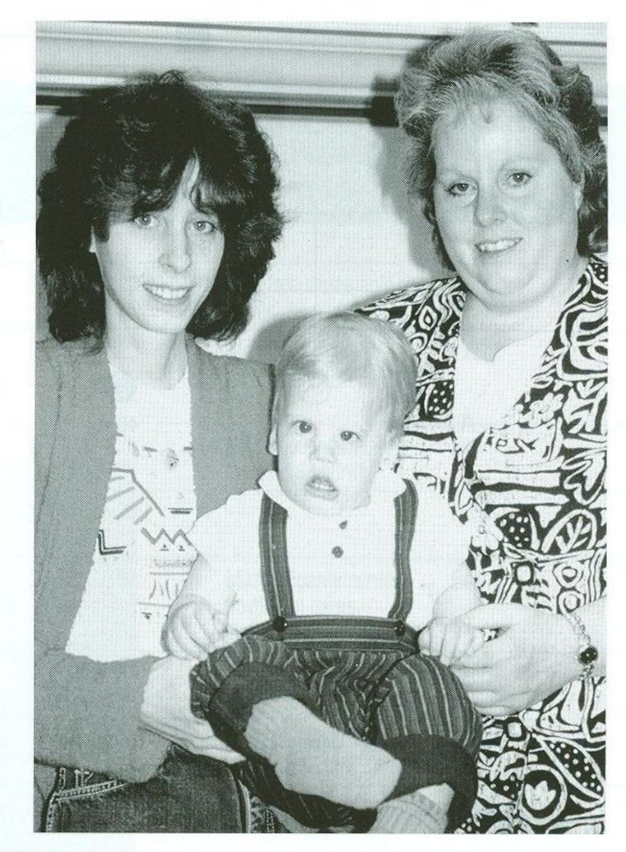


FIGURA 5-13
Una familia de tres generaciones afectadas de distrofia miotónica. La gravedad aumenta en cada generación. La abuela *(derecha)* sólo está afectada levemente, pero la madre *(izquierda)* tiene un rostro estrecho característico y una expresión facial un tanto limitada. El bebé está afectado más gravemente y muestra los rasgos faciales de los niños con distrofia miotónica de inicio neonatal, incluyendo boca abierta de forma triangular. El niño tiene más de 1.000 copias de la repetición trinucleótida, mientras que la madre y la abuela tienen aproximadamente 100 repeticiones.

El análisis de *DMPK* ha revelado que la mutación causante de la enfermedad es una repetición expandida del trinucleótido CTG (v. cap. 3) que se halla en la parte 3′ no traducida del gen (esto es, una región que se transcribe en mRNA pero no se traduce en proteína). El número de estas repeticiones está estrechamente relacionado con la gravedad de la enfermedad. Normalmente, las personas no afectadas tienen entre 5 y 37 copias de la repetición. Quienes tienen entre 50 y 100 copias pueden estar levemente afectados o no presentar síntomas. Quienes padecen verdadera distrofia miotónica tienen entre 100 y varios miles de copias de la secuencia repetida. La expansión hasta números elevados de repeticiones puede producir distrofia miotónica congénita; por razones que no se comprenden del todo, estas grandes expansiones son transmitidas casi exclusivamente por mujeres. A menudo el número de repeticiones aumenta con las generaciones sucesivas: un progenitor levemente afectado con 80 repeticiones podría tener hijos gravemente afectados con más de 1.000 repeticiones (fig. 5-14). A medida que se incrementa el número de repeticiones en las generaciones sucesivas, con frecuencia se reduce la edad de inicio y aumenta la gravedad. Así, hay datos sólidos de que la expansión de la repetición de este trinucleótido es la causa de la anticipación de la distrofia miotónica.

¿Cómo produce una mutación de la parte no traducida 3′ de *DMPK* las numerosas manifestaciones de la distrofia miotónica? Hay indicios considerables de que la repetición expandida da lugar a un producto de mRNA que permanece en el núcleo de la célula y ejerce efectos tóxicos de ganancia de función. El mRNA anormal interactúa con proteínas que normalmente se unen a otros productos del RNA para regular el corte y empalme. Como resultado, diversas proteínas, incluyendo varias que se expresan en el corazón y el músculo esquelético, se forman anormalmente, originando algunas de las características pleiotrópicas del fenotipo de la enfermedad.

Recientemente, se descubrió un gen del cromosoma 3 en el cual una repetición expandida de 4 pb (CCTG) también puede causar distrofia miotónica. De nuevo, la repetición está situada en la región no traducida 3′ del gen. El fenotipo asociado a la mutación del cromosoma 3 es similar al de la mutación del cromosoma 19, aunque a veces es menos grave. También hay indicios de que esta mutación produce un mRNA tóxico que interfiere en el funcionamiento normal de las proteínas de unión del RNA. Así, la distrofia miotónica ilustra varios principios genéticos importantes: anticipación, pleiotropía y heterogeneidad de locus.

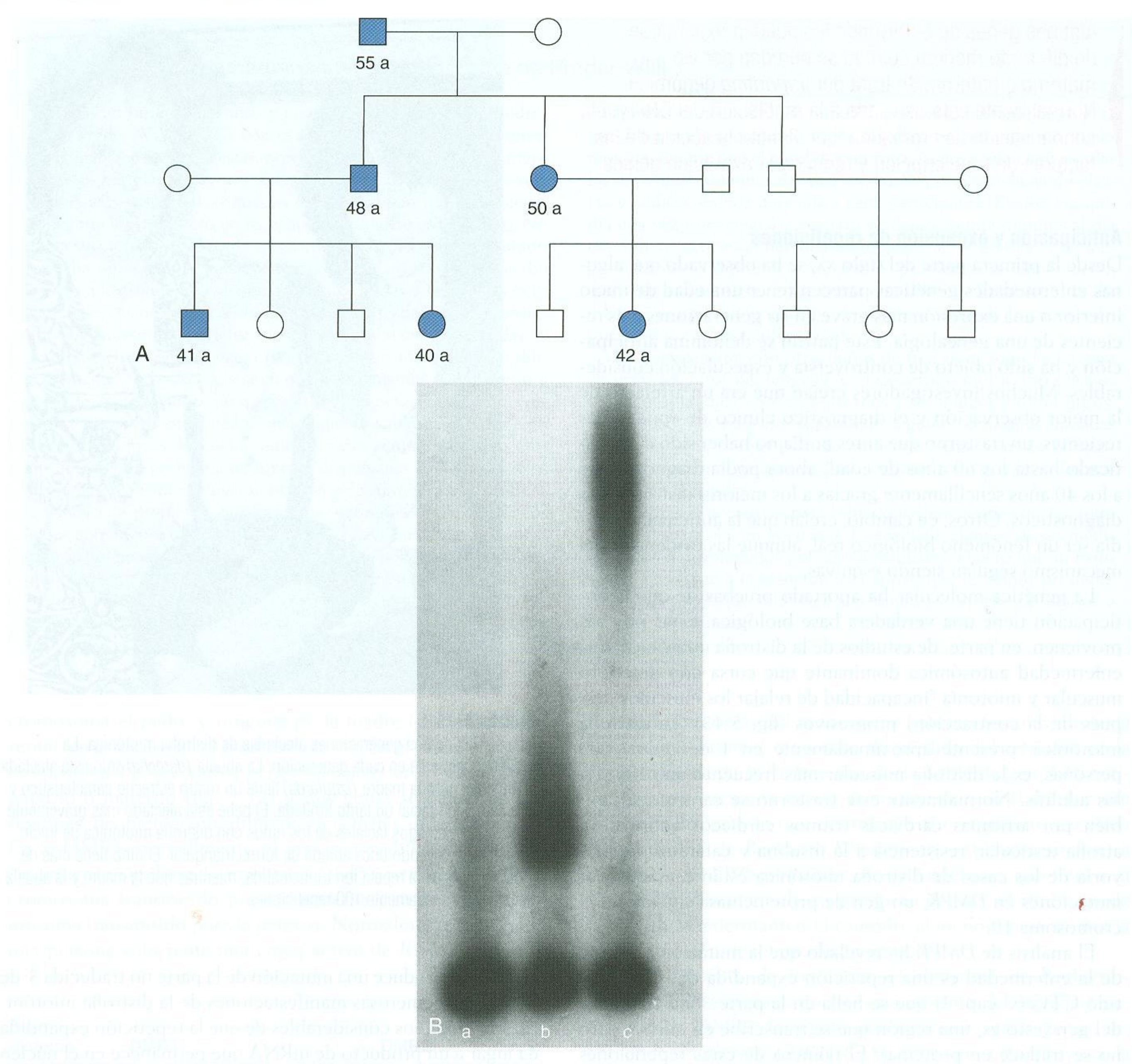


FIGURA 5-14
A, Genealogía de distrofia miotónica que ilustra el fenómeno de la anticipación. En este caso, la edad de inicio en los miembros afectados por esta enfermedad autosómica dominante es inferior en las generaciones más recientes. **B**, Autorradiografía de un análisis con técnica de Southern del gen de la distrofia miotónica en tres individuos. El individuo **a** es homocigótico para un alelo de 4 a 5 repeticiones y es normal. El individuo **b** tiene un alelo normal y un alelo patológico de 175 repeticiones; este individuo sufre distrofia miotónica. El individuo **c** también está afectado de distrofia miotónica y tiene un alelo normal y un alelo causante de enfermedad de aproximadamente 900 repeticiones.
*(**B** por cortesía del Dr. Kenneth Ward y la Dra. Elaine Lyon, University of Utah Health Sciences Center.)*

En la actualidad se han identificado expansiones repetidas causantes de más de 20 enfermedades genéticas (tabla 5-3), que pueden clasificarse en tres amplias categorías. La primera incluye enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Huntington y la mayoría de las ataxias espinocerebelosas, que están causadas por una expansión de repeticiones de CAG o CTG en una parte del gen codificadora de proteínas. En general, las repeticiones pasan de un número normal de entre 10 y 35 a un intervalo causante de enfermedad de aproximadamente entre 50 y 100. Las expansiones tienden a ser mayores cuando se transmiten a través del padre que a través de la madre, y con frecuencia las mutaciones ejercen un efecto de ganancia de función. El segundo grupo está formado por enfermedades de fenotipos más diversos en las cuales las expansiones vuelven a ser de pequeña magnitud y se dan en los exones. Sin embargo, la secuencia repetida es heterogénea, y la anticipación no es una característica típica. La tercera categoría incluye el síndrome del cromosoma X frágil, la distrofia miotónica, dos de las ataxias espinocerebelosas, la epilepsia mioclónica juvenil y la ataxia de Friedreich. Las expansiones repetidas suelen ser mucho más grandes que en las dos primeras categorías: en general, el intervalo normal es de entre 5 y

TABLA 5-3
Enfermedades asociadas a expansiones de repeticiones

Enfermedad	Descripción	Secuencia repetida	Intervalo normal; intervalo patológico	Progenitor en el que suele producirse la expansión	Ubicación de la expansión
Categoría 1					
Enfermedad de Huntington	Pérdida del control motor, demencia, trastorno afectivo	CAG	6-34; 36-121	Más frecuentemente a través del padre	Exón
Atrofia medular y muscular bulbar	Enfermedad de la neurona motora de inicio adulto asociada a insensibilidad androgénica	CAG	9-36; 38-62	Más frecuentemente a través del padre	Exón
Ataxia espinocerebelosa de tipo 1	Ataxia progresiva, disartria, dismetría	CAG	6-39; 40-82	Más frecuentemente a través del padre	Exón
Ataxia espinocerebelosa de tipo 2	Ataxia progresiva, disartria	CAG	15-24; 32-200	—	Exón
Ataxia espinocerebelosa de tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph)	Distonía, atrofia muscular distal, ataxia, oftalmoplejía externa	CAG	13-36; 61-84	Más frecuentemente a través del padre	Exón
Ataxia espinocerebelosa de tipo 6	Ataxia progresiva, disartria, nistagmo	CAG	4-19; 20-33	—	Exón
Ataxia espinocerebelosa de tipo 7	Ataxia progresiva, disartria, degeneración retiniana	CAG	4-35; 37-306	Más frecuentemente a través del padre	—
Ataxia espinocerebelosa de tipo 17	Ataxia progresiva, demencia, bradicinesia, dismetría	CAG	25-42; 47-63	—	Exón
Atrofia dento-rubro-pálido-luisiana (síndrome de Haw River)	Atrofia cerebelosa, ataxia, epilepsia mioclónica, coreoatetosis, demencia	CAG	7-34; 49-88	Más frecuentemente a través del padre	Exón
Enfermedad de Huntington de tipo 2	Manifestaciones muy similares a las de la enfermedad de Huntington	CTG	7-28; 66-78	—	Exón
Categoría 2					
Pseudoacondroplasia, displasia epifisaria múltiple	Estatura baja, laxitud articular, artropatía degenerativa	GAC	5; 6-7	—	Exón
Distrofia muscular oculofaríngea	Debilidad de la extremidad proximal, disfagia, ptosis	GCG	6; 7-13	—	Exón
Displasia cleidocraneal	Estatura baja, suturas craneales abiertas con bóveda craneal protuberante, hipoplasia clavicular, dedos cortos, anomalías dentales	GCG, GCT, GCA	17; 27 (expansión observada en una familia)	—	Exón
Simpolidactilia	Polidactilia y sindactilia	GCG, GCT, GCA	15; 22-25	—	Exón
Categoría 3					
Distrofia miotónica (DM1; cromosoma 19)	Pérdida muscular, arritmia cardíaca, cataratas, alopecia frontal	CTG	5-37; de 50 a varios miles	Cualquier progenitor, pero la forma de la expansión a la región congénita a través de la madre	3′ no traducido
Distrofia miotónica (DM2; cromosoma 3)	Pérdida muscular, arritmia cardíaca, cataratas, alopecia frontal	CCTG	10-26; 75-11.000	—	Región 3′ no traducida
Ataxia de Friedreich	Ataxia progresiva de las extremidades, disartria, miocardiopatía hipertrófica, debilidad piramidal en las piernas	GAA	6-32; 200-1.700	El trastorno es autosómico recesivo, por lo que los alelos patológicos se heredan de ambos progenitores	Intrón

TABLA 5-3
Enfermedades asociadas a expansiones de repeticiones *(Cont.)*

Enfermedad	Descripción	Secuencia repetida	Intervalo normal; intervalo patológico	Progenitor en el que suele producirse la expansión	Ubicación de la expansión
Síndrome del cromosoma X frágil (FRAXA)	Retraso mental, orejas y mandíbulas grandes, macroorquidismo en los varones	CGG	4-39; 200-900	Exclusivamente a través de la madre	Región 5′ no traducida
Sito frágil (FRAXE)	Retraso mental leve	GCC	6-35; >200	Más frecuentemente a través de la madre	Región 5′ no traducida
Ataxia espinocerebelosa de tipo 8	Ataxia de inicio adulto, disartria, nistagmo	CTG	16-34; >74	Más frecuentemente a través de la madre	Región 3′ no traducida
Ataxia espinocerebelosa de tipo 10	Ataxia y convulsiones	ATTCT	10-20; 500-4.500	Más frecuentemente a través del padre	Intrón
Ataxia espinocerebelosa de tipo 12	Ataxia, trastornos de los movimientos oculares; edad de inicio variable	CAG	7-45; 55-78	—	Región 5′ no traducida
Epilepsia mioclónica progresiva de tipo 1	Convulsiones de inicio juvenil, mioclono, demencia	Motivo de repetición de 12 pb	2-3; 30-75	Herencia autosómica recesiva, por lo que se transmite a través de dos progenitores	Región 5′ no traducida

50 trinucleótidos, aunque el intervalo causante de enfermedad puede variar entre 100 y varios miles de trinucleótidos. En todos estos trastornos las repeticiones están situadas fuera de las regiones codificadoras de proteínas del gen y en algunos casos (p. ej., la distrofia miotónica) la mutación da lugar a un producto de RNA nocivo en lugar de un producto proteínico anormal o ausente. Con frecuencia las expansiones repetidas son más grandes cuando se transmiten a través de la madre. Se observa anticipación en la mayoría de las enfermedades de las categorías primera y tercera.

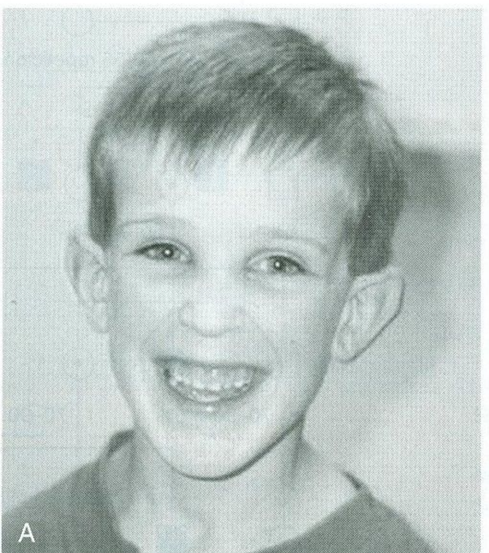
La anticipación se refiere a una expresión de la enfermedad a edades más tempranas o de forma más grave en las generaciones más recientes. Se ha demostrado que la expansión de repeticiones de DNA causa anticipación en algunas enfermedades genéticas. Estas enfermedades pueden dividirse en tres categorías principales, en función del tamaño de la expansión, la situación de la repetición, las consecuencias fenotípicas de la expansión, el efecto de la mutación y el progenitor en el cual suelen darse las expansiones más grandes.

Historia del cromosoma X frágil: la genética molecular explica un desconcertante patrón de herencia

Desde el siglo XIX se ha observado que hay aproximadamente un exceso del 25% de varones en las personas con retraso mental. Este exceso se explica en parte por varios trastornos ligados al cromosoma X que causan retraso mental, de los cuales el más frecuente es el síndrome del cromosoma X frágil. Además de retraso mental, el síndrome del cromosoma X frágil se caracteriza por un aspecto facial distintivo, con orejas grandes y rostro alargado (fig. 5-15), articulaciones hipermóviles y macroorquidismo (aumento del volumen testicular) en los varones pospúberes. El grado de retraso mental tiende a ser más leve y variable en las mujeres que en los varones. El síndrome se denomina del «cromosoma X frágil» porque los cromosomas X de las personas afectadas, cuando se cultivan en un medio con ácido fólico deficiente, a veces muestran interrupciones y huecos cerca del extremo del brazo largo (fig. 5-16).

Aunque la presencia de una única mutación de síndrome del cromosoma X frágil basta para causar enfermedad en varones y mujeres, la prevalencia de este trastorno es más alta en el sexo masculino (1/4.000) que en el femenino (1/8.000). El menor grado de penetrancia en las mujeres, así como la variabilidad de la expresión, son reflejo de la variación existente en los patrones de inactivación del cromosoma X (esto es, el porcentaje de cromosomas X activos que contienen la mutación causante de la enfermedad). Los varones que no sufren la enfermedad pero tienen descendientes afectados se denominan *varones transmisores normales*. A mediados de la década de 1980, estudios de genealogías con síndrome del cromosoma X frágil revelaron un patrón desconcertante: las madres de los varones transmisores tenían un porcentaje muy inferior de hijos afectados que las hijas de estos varones (fig. 5-17). Dado que las madres e hijas de los varones transmisores normales son portadoras obligadas de la mutación ligada al cromosoma X, deben presentar un riesgo equivalente de tener hijos afectados. Las hijas de varones transmisores normales nunca estaban afectadas por el trastorno, pero sus hijos sí podían estarlo. Este patrón, apodado la *paradoja de Sherman*, parecía contradecir las reglas de la herencia ligada al cromosoma X.

Se propusieron numerosos mecanismos para explicar el patrón, incluyendo loci modificadores autosómicos y mitocondriales. La resolución de la paradoja de Sherman sólo llegó con la clonación del gen de la enfermedad, llamado *FMR1*. El análisis de secuencias de DNA puso de manifiesto que la región no



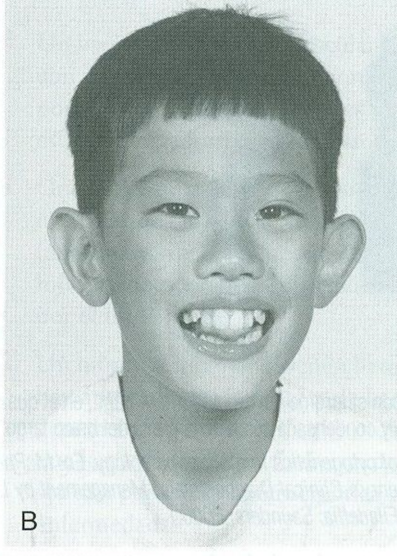




FIGURA 5-15
Niños con síndrome del cromosoma X frágil. Obsérvense los rostros alargados, las mandíbulas prominentes y las características similares de los niños de diferentes grupos étnicos: europeo **(A)**, asiático **(B)** y latinoamericano **(C)**.

traducida 5' del gen contiene una unidad repetida CGG que está presente en entre 6 y 50 copias en las personas normales. Los afectados por el síndrome del cromosoma X frágil tienen de 200 a 1.000 o más repeticiones de CGG (una mutación plena). Un número intermedio de repeticiones, que oscila entre 50 y 200 copias aproximadamente, está presente en los varones transmisores normales y en sus hijas. Cuando estas hijas transmiten el gen a su descendencia, a veces se produce una expansión de la premutación de entre 50 y 200 repeticiones a la mutación plena de más de 200 repeticiones. Estas expansiones no tienen lugar en la transmisión masculina. Además, las premutaciones tienden a aumentar de longitud en las generaciones sucesivas, y las premutaciones más grandes tienen más probabilidades de expandirse hasta una mutación plena. Estos hallazgos explican la paradoja de Sherman. Los varones con la premutación no tienen hijas con síndrome del cromosoma X frágil porque la expansión de las repeticiones se produce en la transmisión femenina. Los nietos y bisnietos de los varones transmisores tienen más probabilidades de estar afectados por el trastorno que los hermanos de los varones transmisores debido a la expansión progresiva de la repetición a lo largo de las generaciones sucesivas de portadoras de la permutación.

La medición del mRNA transcrito a partir del *FMR1* ha revelado que los grados de expresión del mRNA más elevados se encuentran en el cerebro, como sería de esperar. Tanto las personas con genes *FMR1* normales como quienes tienen una premutación producen mRNA. En realidad, la producción de mRNA está elevada en las personas con premutaciones, y se ha demostrado que este mRNA se acumula en el núcleo y tiene efectos tóxicos, igual que los mRNA mutados en la distrofia miotónica. En consecuencia, en torno a una tercera parte de los varones con premutaciones desarrollan una enfermedad neurológica que se caracteriza por ataxia y temblores en etapas avanzadas de la vida (después de los 50 años de edad). Aproximadamente el 20% de las mujeres con premutaciones de *FMR1* experimentan insuficiencia ovárica prematura (ame-



FIGURA 5-16
Cromosoma X de un varón con síndrome del cromosoma X frágil, en el que se observa una región alargada y condensada cerca de la punta del brazo largo.
(De Stein CK. Applications of cytogenetics in modern pathology. En: McPherson RA, Pincus MR, eds. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 21.ª ed. Filadelfia: Saunders; 2006.)

norrea antes de los 40 años de edad), de nuevo por causa de los efectos del mRNA tóxico. En cambio, quienes presentan mutaciones plenas no tienen mRNA de *FMR1* en las células, lo que indica que la transcripción del gen ha sido eliminada. La repetición CGG está muy metilada en las personas con la mutación plena, al igual que una serie de secuencias 5′ CG del gen. El grado de metilación, que probablemente influya en la transcripción de *FMR1*, está correlacionado con la gravedad de la expresión del trastorno. Un pequeño porcentaje de las personas con síndrome del cromosoma X frágil (<5%) no tienen una expansión de la repetición CGG, sino otras mutaciones puntuales de pérdida de función en el *FMR1*.

El producto proteínico de *FMR1*, FMRP, se une al RNA y es capaz de ir una y otra vez entre el núcleo y el citoplasma. Al parecer, FMRP puede estar implicado en el transporte del mRNA del núcleo al citoplasma y también podría intervenir en la regulación de la traducción del mRNA.

Otros estudios de esta región han revelado la presencia de otro sitio frágil distal al sitio del cromosoma X frágil. Este sitio, denominado FRAXE, también está asociado a la expansión de una repetición del trinucleótido CGG en la región 5′ de un gen (llamado *FMR2*), a hipermetilación posterior y a un fenotipo que incluye retraso mental. A diferencia del síndrome del cromosoma X frágil, la repetición CGG en este locus puede expandirse cuando se transmite a través de hombres o mujeres.

La clonación del gen *FMR1* y la identificación de una expansión de repetición han ofrecido mucha información sobre la herencia y la expresión del síndrome del cromosoma X frágil. Además, estos avances han mejorado la exactitud diagnóstica del trastorno, porque el análisis citogenético de los cromosomas a menudo no logra identificar los heterocigotos para el cromosoma X frágil. En cambio, el diagnóstico del DNA, que consiste en la medición de la longitud de la secuencia de repetición CGG y el grado de metilación de *FMR1*, es mucho más exacto.

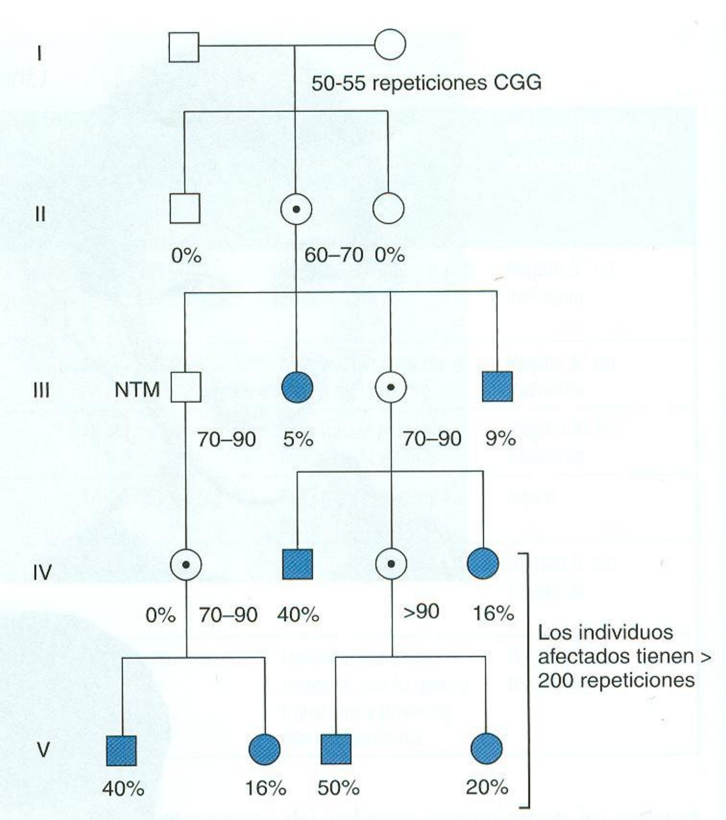


FIGURA 5-17
Genealogía donde se muestra la herencia del síndrome del cromosoma X frágil. Las mujeres portadoras de una premutación (de 50 a 230 repeticiones de CGG) se indican con el símbolo punteado. Los individuos afectados se representan con símbolos *sombreados*. Un varón transmisor normal, que es portador de una premutación de entre 70 y 90 unidades repetidas, se indica con NTM. Obsérvese que el número de repeticiones aumenta cada vez que la mutación se transmite a través de una mujer. Además, sólo están afectadas el 5% de las hermanas de NTM, y sólo el 9% de sus hermanos, pero están afectados el 40% de sus nietos y el 16% de sus nietas. Es lo que se denomina la paradoja de Sherman.

Preguntas de estudio

1. Se han observado mujeres con cinco cromosomas X en cada célula somática. ¿Cuántos corpúsculos de Barr deberían tener?
2. Explique por qué entre el 8 y el 10% de las portadoras del gen *DMD* presentan debilidad muscular.
3. En los trastornos recesivos ligados al cromosoma X, el cociente de varones y mujeres afectados en las poblaciones aumenta a medida que disminuye la frecuencia. Explíquelo en términos de frecuencias génicas y genotípicas.
4. En la figura 5-18 se muestra la herencia de la hemofilia A en una familia. ¿Cuál es el riesgo de que esté afectado el varón de la generación IV? ¿Cuál es el riesgo de que la mujer de la generación IV sea una portadora heterocigótica? ¿Cuál es el riesgo de que esté afectada por la enfermedad?

FIGURA 5-18
Genealogía para la pregunta de estudio 4.

5. En ocasiones las genealogías de las enfermedades autosómicas dominantes y dominantes ligadas al cromosoma X son difíciles de distinguir. Enumere todas las características que conozca capaces de ayudar a diferenciarlas.

6. ¿Cómo distinguiría una herencia mitocondrial de otros modos de herencia?

7. Un varón con distrofia muscular de Becker se casa con una mujer de fenotipo normal. De media, ¿qué porcentaje de sus hijos varones y de sus hijas mujeres estarán afectados por este trastorno?

8. Una mujer portadora de la mutación de la distrofia muscular de Duchenne se casa con un varón de fenotipo normal. De media, ¿qué porcentaje de sus hijos varones y de sus hijas mujeres estarán afectados por el trastorno?

9. Un niño y su hermano tienen hemofilia A. Si no hay antecedentes familiares de hemofilia A en las generaciones anteriores, ¿qué probabilidad hay de que la tía de los niños (la hermana de su madre) sea una portadora heterocigótica del gen de la enfermedad?

10. Es posible crear un cigoto a partir de dos copias del genoma materno solo. En los anfibios, el cigoto se desarrollará y llegará a la etapa adulta sin ser fertilizado por un espermatozoide (este proceso se denomina **partenogénesis**). Se ha intentado llevar a cabo el mismo experimento en ratones, pero siempre acaba en muerte prenatal precoz. Explique por qué.

Bibliografía recomendada

Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet 2003;361:1801–9.

Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. Nature 2005;434:400–4.

Chahrour M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: From clinic to neurobiology. Neuron 2007;56:422–37.

Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: A review of the clinical and genetic aspects. J Med Genet 2003;40:87–95.

Clerc P, Avner P. Random X-chromosome inactivation: Skewing lessons for mice and men. Curr Opin Genet Dev 2007;16:246–53.

Dalkilic I, Kunkel LM. Muscular dystrophies: Genes to pathogenesis. Curr Opin Genet Dev 2003;13:231–38.

Deeb SS. The molecular basis of variation in human color vision. Clin Genet 2005;67:369–77.

Emery AE. The muscular dystrophies. Lancet 2002;359:687–95.

Garber K, Smith KT, Reines D, Warren ST. Transcription, translation and fragile X syndrome. Curr Opin Genet Dev 2006;16:270–5.

Garber KB, Visootsak J, Warren ST. Fragile X syndrome. Eur J Hum Genet 2008;16:666–72.

Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J, et al. Haemophilia A: From mutation analysis to new therapies. Nat Rev Genet 2005;6:488–501.

Horsthemke B, Buiting K. Imprinting defects on human chromosome 15. Cytogenet Genome Res 2006;113:292–9.

Jiang Y-H, Bressler J, Beaudet AL. Epigenetics and human disease. Annu Rev Genomics Hum Genet 2004;5:479–510.

Orr HT, Zoghbi HY. Trinucleotide repeat disorders. Annu Rev Neurosci 2007;30:575–621.

Ranum LP, Cooper TA. RNA-mediated neuromuscular disorders. Annu Rev Neurosci 2006;29:259–77.

Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, et al. The DNA sequence of the human X chromosome. Nature 2005;434:325–37.

Schapira AHV. Mitochondrial disease. Lancet 2006;368:70–82.

Straub T, Becker PB. Dosage compensation: The beginning and end of generalization. Nat Rev Genet 2007;8:47–57.

Terracciano A, Chiurazzi P, Neri G. Fragile X syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2005;137:32–7.

Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: A dawn for evolutionary medicine. Annu Rev Genet 2005;39:359–407.

Wattendorf DJ, Muenke M. Prader-Willi syndrome. Am Fam Physician 2005;72:827–30.

Weksberg R, Shuman C, Smith AC. Beckwith-Wiedemann syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2005;137:12–23.

Wutz A, Gribnau J. X inactivation Xplained. Curr Opin Genet Dev 2007;17:387–93.

Recursos en Internet

MITOMAP (amplia información sobre el genoma mitocondrial y su papel en la enfermedad) *http://www.mitomap.org/*

Muscular Dystrophy Association (información sobre diversos tipos de distrofia muscular con enlaces a otros sitios web) *http://www.mdausa.org/*

National Hemophilia Foundation (información sobre la hemofilia y enlaces a otros sitios web) *http://www.hemophilia.org/home.htm*

Capítulo 6

CITOGENÉTICA CLÍNICA: LA BASE CROMOSÓMICA DE LA ENFERMEDAD HUMANA

Los dos capítulos anteriores han tratado de enfermedades monogénicas. Ahora nos centraremos en las enfermedades causadas por alteraciones en el número o la estructura de los cromosomas. El estudio de los cromosomas y sus anomalías se denomina **citogenética**.

Las **anomalías cromosómicas** son responsables de un porcentaje significativo de las enfermedades genéticas y están presentes en 1 de cada 150 nacimientos vivos aproximadamente. Constituyen la causa principal conocida de retraso mental y pérdida fetal. Se observan anomalías cromosómicas en el 50% de los abortos espontáneos en el primer trimestre y en el 20% del segundo. Por tanto, representan una importante causa de morbimortalidad.

Al igual que en otros ámbitos de la genética médica, los avances de la genética molecular han ofrecido muchas perspectivas nuevas en el campo de la citogenética. Por ejemplo, las técnicas moleculares han permitido la identificación de anomalías cromosómicas, tales como deleciones, que afectan a regiones muy pequeñas. En algunos casos se están localizando genes específicos que contribuyen a la aparición de síndromes citogenéticos. Además, la capacidad de identificar polimorfismos de DNA en progenitores e hijos ha permitido a los investigadores determinar si un cromosoma anormal proviene de la madre o del padre. Esto ha incrementado nuestra comprensión de la base biológica de los errores meióticos y las anomalías cromosómicas.

En el presente capítulo describimos las anomalías del número y la estructura de los cromosomas. Se revisa la base genética de la determinación del sexo, el papel de las alteraciones cromosómicas en el cáncer y varias enfermedades que tienen su origen en la inestabilidad cromosómica, haciendo hincapié en las nuevas contribuciones de la genética molecular a la citogenética.

TECNOLOGÍA CITOGENÉTICA Y NOMENCLATURA

Aunque ya a mediados del siglo XIX era posible visualizar los cromosomas al microscopio, resultaba bastante complicado observar los cromosomas individuales. Por tanto, era difícil contar el número de cromosomas de una célula o examinar las anomalías estructurales. A principios de la década de 1950, se desarrollaron varios métodos que mejoraron nuestra capacidad de observar los cromosomas. Entre ellos se incluían el uso de venenos fusiformes, como la colquicina y la colcemida, que detienen la división de las células somáticas en la metafase, momento en que los cromosomas muestran el grado máximo de condensación y son más fáciles de ver; el uso de una solución hipotónica (baja en sal), que causa hinchazón de las células, rotura del núcleo y una mejor separación de los cromosomas individuales; y el empleo de materiales de tinción que son absorbidos de maneras diferentes por las distintas partes de los cromosomas, por lo que producen las características bandas claras y oscuras que ayudan a identificar los cromosomas individuales.

> Nuestra capacidad para estudiar los cromosomas ha mejorado gracias a la visualización de los cromosomas en la metafase, las soluciones hipotónicas que causan un aumento de tamaño del núcleo y los métodos de tinción que marcan las bandas cromosómicas.

Los cromosomas se analizan obteniendo tejido vivo (normalmente sangre), cultivando tejido durante el tiempo necesario (habitualmente entre 48 y 72 h para los linfocitos periféricos), añadiendo colcemida para producir parada en la metafase, recolectando las células, colocando el sedimento celular en un porta, rompiendo el núcleo celular con una solución salina hipotónica, realizando una tinción con un colorante nuclear designado y fotografiando las extensiones de cromosomas metafásicos en el porta. Las imágenes de los 22 pares de autosomas se disponen de acuerdo con su longitud, con los cromosomas sexuales en la esquina derecha. Esta disposición ordenada de los cromosomas se denomina **cariograma** o **cariotipo** (fig. 6-1). (El término *cariotipo* alude al número y tipo de los cromosomas presentes en un individuo, y *cariograma* se utiliza a menudo para designar la imagen impresa de los cromosomas.) En la actualidad se suelen utilizar analizadores de imágenes computarizadas para ver los cromosomas.

Una vez ordenados por tamaño, los cromosomas se clasifican en función de la posición del centrómero. Si el centrómero se encuentra cerca de la mitad del cromosoma, se dice que es un cromosoma **metacéntrico** (fig. 6-2). Un cromosoma **acrocéntrico** tiene el centrómero cerca de la punta, y los cromosomas **submetacéntricos** los tienen en algún lugar entre el centro y la punta. La punta de cada cromosoma es el **telómero**. El brazo corto del cromosoma se denomina *p* (por pequeño) y el largo es *q*. En los cromosomas metacéntricos, en los cuales los brazos tienen una longitud aproximadamente igual, los brazos p y q se designan por convención.

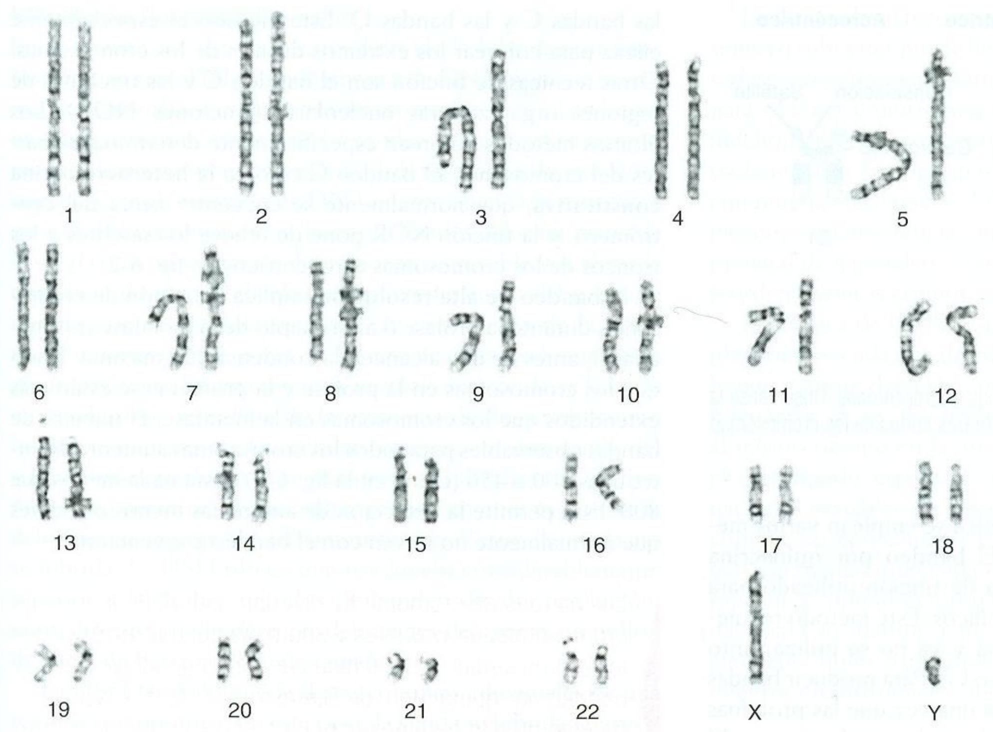


FIGURA 6-1
Cariotipo o cariograma de una mujer normal. Los cromosomas en metafase bandeados están ordenados de mayor a menor tamaño.

Un cariotipo o cariograma, es una imagen de los cromosomas ordenados según la longitud. Según la posición del centrómero, el cromosoma puede ser acrocéntrico, submetacéntrico o metacéntrico.

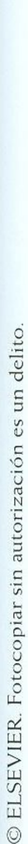
Un cariotipo femenino normal se designa 46,XX; un cariotipo masculino normal se designa 46,XY. En la tabla 6-1 se resume la nomenclatura de varias anomalías cromosómicas, que se indica para cada enfermedad descrita en este capítulo.

Bandeo cromosómico

Los primeros cariotipos fueron útiles para contar el número de cromosomas, pero muchas veces las anomalías cromosómicas, como los reordenamientos equilibrados o las pequeñas deleciones cromosómicas, eran indetectables. En la década de 1970 se desarrollaron las técnicas de tinción para producir las bandas cromosómicas características de los cariotipos modernos. El bandeo cromosómico es de gran utilidad en la detección de deleciones, duplicaciones y otras anomalías estructurales, y facilita la identificación correcta de los cromosomas individuales. Las bandas principales de cada cromosoma se numeran sistemáticamente (fig. 6-3). Por ejemplo, 14q32 alude a la segunda banda de la tercera región del brazo largo del cromosoma 14. Las sub-bandas se designan por puntos decimales detrás del número de la banda (p. ej., 14q32.3 es la tercera sub-banda de la banda 2).

TABLA 6-1
Nomenclatura estándar o fórmula cromosómica correspondiente a diversos cariotipos

Cariotipo	Descripción
46,XY	Constitución cromosómica del varón normal
47,XX,+21	Mujer con trisomía 21, síndrome de Down
47,XY,+21[10]/46,XY[10]	Varón mosaico para células con trisomía 21 y células normales (10 células para cada cariotipo)
46,XY,del(4)(p14)	Varón con deleción distal y terminal del brazo corto del cromosoma 4 desde la banda p14 hasta el extremo
46,XX,dup(5)(p14p15.3)	Mujer con una duplicación en el brazo corto del cromosoma 5 entre las bandas p14 y p15.3
45,XY,der(13;14)(q10;q10)	Varón con translocación Robertsoniana equilibrada de los cromosomas 13 y 14. El cariotipo revela que faltan un 13 y un 14 normales, sustituidos por un cromosoma derivado compuesto de los brazos largos de los cromosomas 13 y 14
46,XY,t(11;22)(q23;q22)	Varón con translocación recíproca equilibrada de los cromosomas 11 y 22. Los puntos de rotura se encuentran en 11q23 y 22q22
46,XX,inv(3)(p21q13)	Inversión en el cromosoma 3 que se extiende de p21 a q13; puesto que incluye el centrómero, se trata de una inversión pericéntrica
46,X,r(X)(p22.3q28)	Mujer con un cromosoma X normal y un cromosoma X en anillo formado por rotura en las bandas p22.3 y q28 con fusión posterior
46,X,i(Xq)	Mujer con un cromosoma X normal y un isocromosoma del brazo largo del cromosoma X



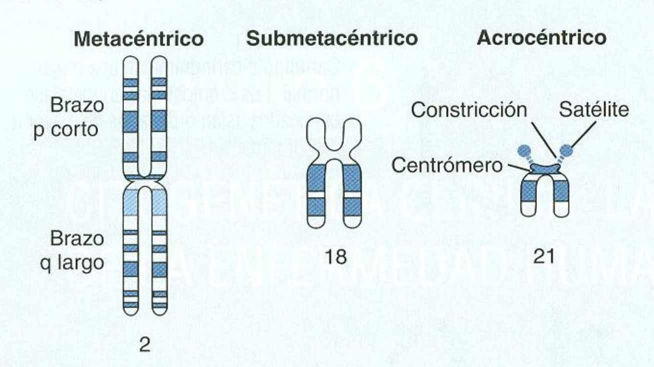


FIGURA 6-2
Cromosomas metacéntricos, submetacéntricos y acrocéntricos. Obsérvense la constricción y los satélites presentes en los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos.

En los laboratorios de citogenética se emplean varios métodos de bandeo cromosómico. El **bandeo por quinacrina** (bandeo Q) fue el primer método de tinción utilizado para producir patrones de bandeo específicos. Este método requiere un microscopio de fluorescencia y ya no se utiliza tanto como el **bandeo de Giemsa** (bandeo G). Para producir bandas G, se aplica una tinción de Giemsa una vez que las proteínas cromosómicas están parcialmente digeridas por la tripsina. El **bandeo inverso** (bandeo R) requiere un termotratamiento e invierte el patrón habitual blanco y negro que se observa en las bandas G y las bandas Q. Este método es especialmente eficaz para colorear los extremos distales de los cromosomas. Otras técnicas de tinción son el **bandeo C** y las tinciones de regiones organizadoras nucleolares (**tinciones NOR**). Los últimos métodos colorean específicamente determinadas partes del cromosoma. El bandeo C colorea la **heterocromatina constitutiva**, que normalmente se encuentra cerca del centrómero, y la tinción NOR pone de relieve los satélites y los troncos de los cromosomas acrocéntricos (v. fig. 6-2).

El **bandeo de alta resolución** implica la tinción de cromosomas durante la profase o al principio de la metafase (prometafase), antes de que alcancen la condensación máxima. Dado que los cromosomas en la profase y la prometafase están más extendidos que los cromosomas en la metafase, el número de bandas observables para todos los cromosomas aumenta de entre unas 300 o 450 (como en la fig. 6-3) hasta nada menos que 800. Esto permite la detección de anomalías menos evidentes que normalmente no se ven con el bandeo convencional.

Las bandas de cromosomas ayudan a identificar cromosomas individuales y anomalías estructurales en los cromosomas. Las técnicas de bandeo incluyen el bandeo por quinacrina, de Giemsa, inverso, C y NOR. El bandeo de alta resolución, que utiliza cromosomas en la profase o prometafase, aumenta el número de bandas observables.

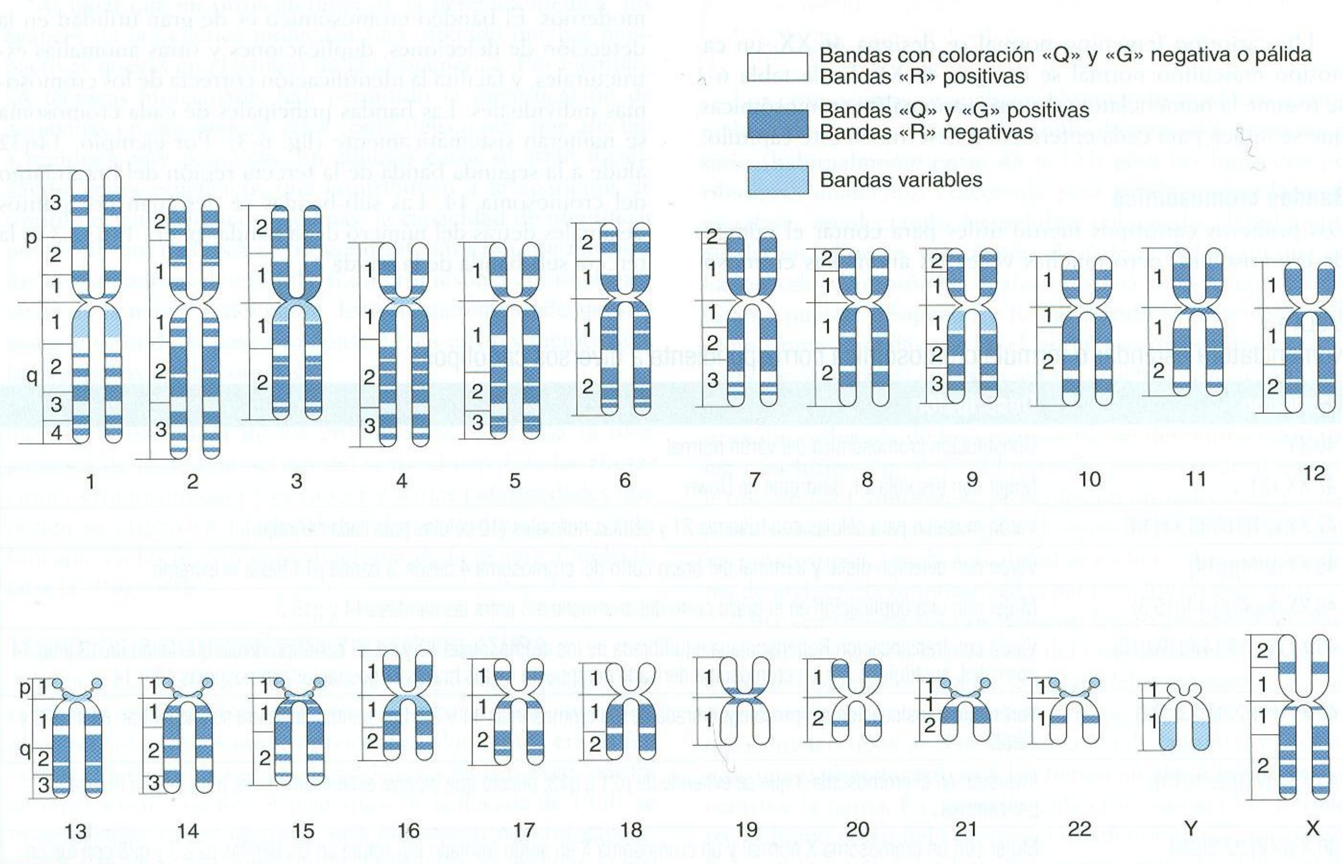


FIGURA 6-3
Representación esquemática del patrón de bandeo de un cariotipo bandeado G; en este ideograma se representan 300 bandas. Los brazos cortos y largos de los cromosomas están designados y los segmentos están numerados de acuerdo con la nomenclatura estándar adoptada en el congreso de París en 1971. En esta ilustración se muestran las dos hermanas cromátides de cada cromosoma.

Hibridación fluorescente *in situ*

En la técnica, de uso muy extendido, de la **hibridación fluorescente *in situ*** (FISH), un segmento de DNA monocatenario marcado (sonda) se expone a cromosomas desnaturalizados en metafase, profase o interfase. La sonda experimenta emparejamiento de bases complementarias (hibridación) sólo con la secuencia complementaria de DNA en una ubicación específica en uno de los cromosomas desnaturalizados. Al estar marcada la sonda con un colorante fluorescente, es posible visualizar la ubicación donde se hibrida con los cromosomas del paciente al microscopio de fluorescencia. Un uso común de la FISH es determinar si una parte de un cromosoma está suprimida en un paciente. En una persona normal, una sonda se hibrida en dos lugares, en reflejo de la presencia de dos cromosomas homólogos en un núcleo celular somático. Si una sonda del segmento cromosómico en cuestión se hibrida sólo en uno de los cromosomas del paciente, probablemente éste tiene la deleción en la copia del cromosoma en el que la sonda no se hibrida. La FISH ofrece una resolución considerablemente superior a la de los métodos de bandeo de alta resolución; normalmente puede detectar deleciones de apenas un millón de pares de bases (1 Mb) de tamaño.

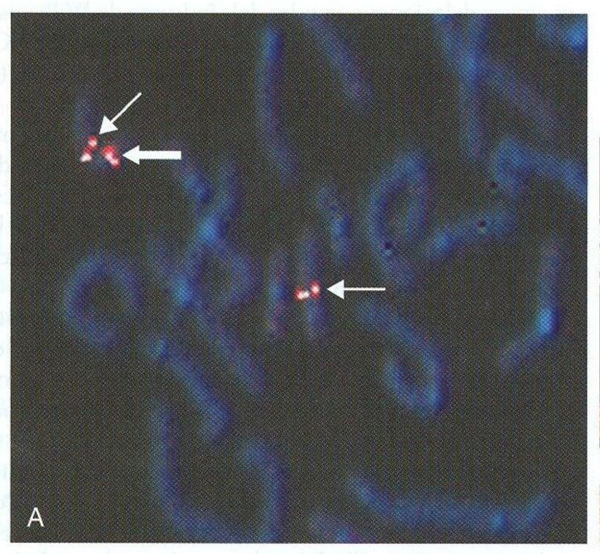
La FISH también puede detectar copias adicionales de una región cromosómica. En este caso, la sonda se hibrida en tres o más lugares en lugar de dos. Asimismo, pueden emplearse combinaciones de sondas de FISH para detectar reordenamientos cromosómicos tales como translocaciones (v. texto posterior).

En la figura 6-4, *A* se ilustra un resultado de FISH para un niño al que le falta un pequeño fragmento del brazo corto del cromosoma 17. Aunque una sonda centrómera (empleada como control) se hibrida en las dos copias del cromosoma 17, la sonda correspondiente a una región específica de 17p sólo se hibrida en un cromosoma. Esto demuestra la deleción que causa el síndrome de Smith-Magenis (fig. 6-1*B*; v. también tabla 6-3 abajo).

Dado que la detección mediante FISH de cromosomas ausentes o sobrantes puede llevarse a cabo con cromosomas en interfase, no es necesario estimular las células para que se dividan para obtener cromosomas en metafase (un proceso que lleva mucho tiempo y es necesario para los métodos microscópicos tradicionales). Esto permite realizar los análisis y diagnósticos con mucha más rapidez. El análisis mediante FISH de los cromosomas en interfase se emplea habitualmente en la detección prenatal de anomalías cromosómicas fetales y en el análisis de reordenamientos cromosómicos en células tumorales.

La técnica de la FISH se ha extendido con el uso de múltiples sondas, cada una de ellas marcada con un color diferente, lo que permite detectar varias de las anomalías numéricas más frecuentes (p. ej., las de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y) al mismo tiempo en la misma célula. Además, técnicas como el **cariotipado espectral** (*spectral karyotyping*) utilizan combinaciones variables de cinco sondas fluorescentes distintas en conjunción con cámaras y *software* de procesamiento de imagen, de manera que cada cromosoma adopta una coloración específica (pintado en toda su longitud con una serie de sondas) para su identificación rápida. Estas imágenes son especialmente útiles para la identificación de pequeños reordenamientos cromosómicos (fig. 6-5).

La FISH es una técnica en la cual una sonda marcada se hibrida en cromosomas en metafase, profase o interfase. Puede emplearse para detectar material cromosómico ausente o sobrante, así como reordenamientos cromosómicos. La técnica de la FISH puede extenderse con múltiples colores para detectar posibles alteraciones del número de cromosomas al mismo tiempo. Es posible usar múltiples sondas para pintar cada cromosoma con un color único, lo que facilita la detección de los reordenamientos estructurales.



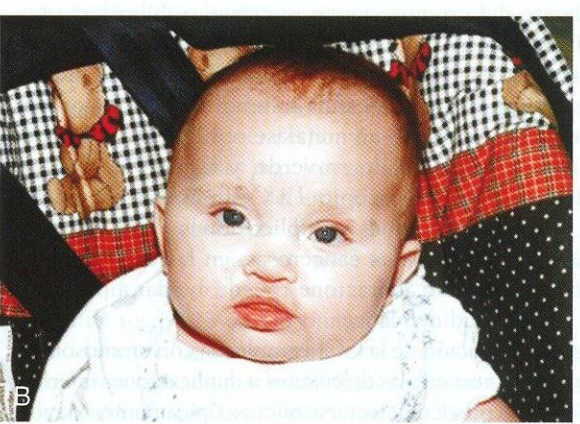


FIGURA 6-4

A, Resultado de una hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Las *flechas delgadas* señalan la sonda que hibrida el centrómero del cromosoma 17 y la *flecha gruesa* señala una sonda que hibrida con 17p. La última sonda sólo revela un punto en este individuo, que tiene una deleción de 17p causante de síndrome de Smith-Magenis. *(Por cortesía del Dr. Arthur Brothman, University of Utah Health Sciences Center.)*

B, Rostro de un niño con síndrome de Smith-Magenis. Obsérvese la frente amplia y el rostro relativamente plano. *(Por cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)*

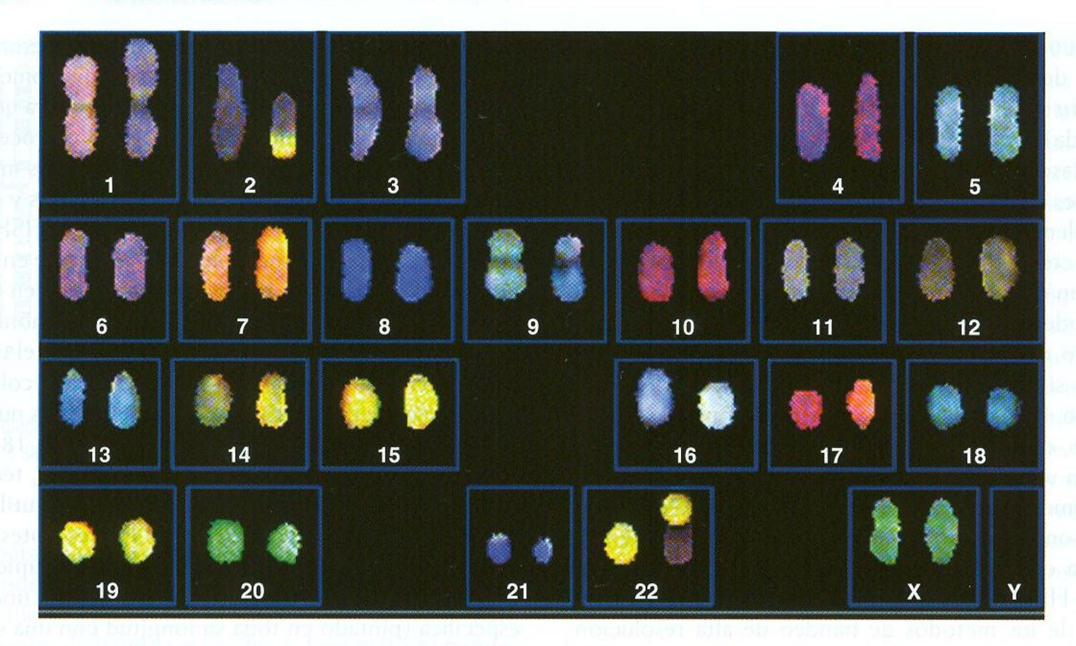


FIGURA 6-5
Cariotipo espectral *(spectral karyotyping)*. La potencia del cariotipado espectral se demuestra con la identificación de un reordenamiento entre los cromosomas 2 y 22. Obsérvese que una parte del cromosoma 2 *(morado)* ha intercambiado su posición con una parte del cromosoma 22 *(amarillo)*.
(Por cortesía del Dr. Art Brothman, University of Utah Health Sciences Center.)

Hibridación genómica comparada

Las pérdidas o duplicaciones de cromosomas enteros o regiones cromosómicas específicas pueden detectarse mediante un procedimiento denominado **hibridación genómica comparada** (**CGH**, del inglés *comparative genomic hybridization*) (fig. 6-6). Se extrae DNA de una fuente de prueba, como células de un tumor o células de la sangre de un paciente. A continuación, el DNA se marca con una sustancia que adopta un color (p. ej., rojo) al microscopio de fluorescencia. El DNA procedente de las células de control normales se marca con un segundo color (p. ej., verde). En la primera versión de la CGH, ambos conjuntos de DNA se hibridan en cromosomas normales en metafase en un porta. Si cualquier región cromosómica está duplicada en la célula tumoral, la región correspondiente del cromosoma en metafase se hibridará con la cantidad sobrante de DNA marcado en rojo. Esta región aparecerá de color rojo al microscopio. Al contrario, si una región está suprimida en la célula tumoral, la región correspondiente del cromosoma en metafase se hibridará sólo con el DNA de control marcado en verde, y la región aparecerá de color verde al microscopio. La CGH es especialmente útil para detectar deleciones y duplicaciones en el material cromosómico de las células cancerosas, en las cuales la detección de este tipo de alteraciones puede ayudar a predecir el tipo o la gravedad del cáncer.

Una grave limitación de la CGH empleada con cromosomas en metafase radica en que las deleciones o duplicaciones inferiores a 5-10 Mb no pueden detectarse microscópicamente. Mayor resolución ofrece la **CGH en micromatrices (o microarrays)**, en la cual el DNA de prueba y de control se hibrida con una micromatriz (v. cap. 3) que contiene sondas cuyas secuencias de DNA corresponden a regiones específicas del genoma. Una CGH en micromatrices de uso común contiene aproximadamente 3.000 sondas cromosómicas artificiales bacterianas (BAC, v. cap. 3) que contienen cada una insertos de DNA de unas 150 kb. Dado que las sondas de BAC se encuentran de media a 1 Mb de distancia aproximadamente, esta versión de la CGH en micromatrices puede detectar duplicaciones o deleciones de alrededor de 1 Mb de tamaño (una resolución unas 5-10 veces superior a la de la CGH con cromosomas en metafase). Otras micromatrices de BAC están dirigidas a la obtención de una mayor resolución en regiones en las cuales se sabe que las duplicaciones o deleciones están asociadas a enfermedades específicas (p. ej., microdeleciones como las del síndrome de Williams [v. más adelante]). Una limitación de las micromatrices de BAC es que las alteraciones menores que el propio inserto de BAC (de unas 150 kb) no se detectan con facilidad.

Todavía más recientemente, se ha desarrollado una CGH utilizando micromatrices que contienen centenares de miles de pequeñas sondas de oligonucleótidos (v. cap. 3). Estas micromatrices ofrecen una resolución de entre 50 y 100 kb o incluso menos, lo que permite la detección de duplicaciones y deleciones que pueden afectar a un único gen.

Además de una mejor resolución, la CGH en micromatrices ofrece otras ventajas respecto a los análisis de cariotipos tradicionales. Este proceso es altamente automático y requiere menos tiempo del personal del laboratorio. No hay necesidad de dividir células (a diferencia del análisis de cromosomas en metafase) y basta con una cantidad diminuta de DNA para analizar el genoma entero. Por estas razones, la CGH en micromatrices se está convirtiendo rápidamente en una de las técnicas de uso más habitual en los laboratorios de citogenética. El principal inconveniente de la CGH es que no puede detectar los reordenamientos equilibrados de cromosomas (esto es, translocaciones recíprocas o inversiones).

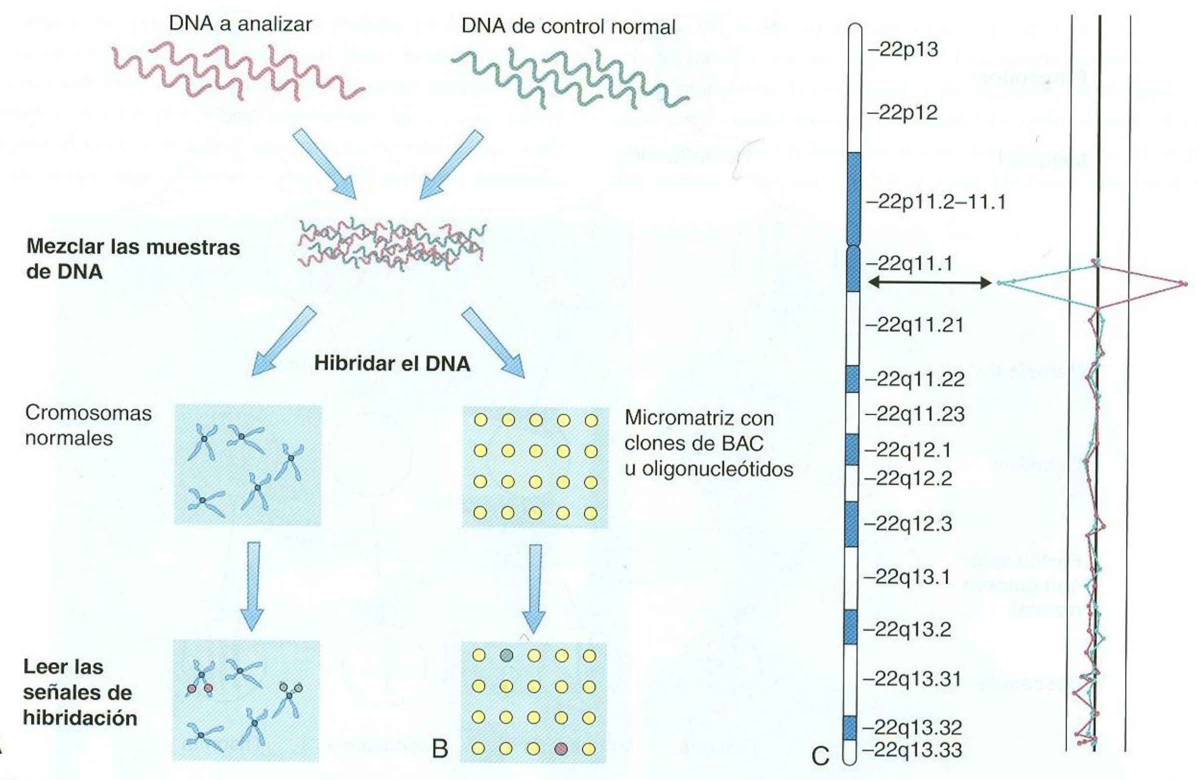


FIGURA 6-6
Técnica de la hibridación genómica comparada (CGH). **A**, El DNA de análisis marcado en rojo (en este caso proveniente de una muestral tumoral) y el DNA de referencia marcado en verde (procedente de células normales) se desnaturalizan e hibridan con cromosomas normales. El cociente de la señal verde y rojo en los cromosomas hibridados indica la situación de las duplicaciones *(señal roja)* o las deleciones *(señal verde)* en los cromosomas tumorales. **B**, CGH de matriz: el DNA de análisis y el DNA normal se hibridan con sondas incluidas en una micromatriz (o *microarray*). Las duplicaciones están indicadas por la hibridación de más DNA marcado en rojo con una sonda que contiene una secuencia de DNA complementaria a la región duplicada. A la inversa, la hibridación únicamente de DNA marcado en rojo (DNA de referencia) indica una deleción de la región correspondiente. **C**, En un paciente con secuencia de DiGeorge, se llevó a cabo una prueba con CGH en la cual el DNA del paciente se marcó en verde y el DNA de control en rojo. La figura demuestra una falta de señal verde y un exceso de señal roja, que significa una deleción del cromosoma 22q11.

La técnica de la CGH, en la cual se hibrida DNA de prueba y de control marcado de manera diferente en cromosomas normales en metafase o sondas en micromatrices, permite la detección de duplicaciones y deleciones cromosómicas, pero no de reordenamientos equilibrados. La CGH en micromatrices puede detectar deleciones y duplicaciones inferiores a 100 kb y sólo requiere pequeñas cantidades de DNA.

ANOMALÍAS DEL NÚMERO DE CROMOSOMAS

Poliploidía

Se dice que una célula que contiene un múltiplo de 23 cromosomas en el núcleo es **euploide** (griego, *eu* = «bueno», *ploid* = «conjunto»). Así, los gametos haploides y las células somáticas diploides son euploides. La **poliploidía** —presencia de un conjunto completo de cromosomas adicionales en una célula— es habitual en las plantas y a menudo aumenta su valor para la agricultura. La poliploidía también se da en humanos, aunque con mucha menos frecuencia. Los trastornos poliploides que se han observado en humanos son la **triploidía** (69 cromosomas en el núcleo de cada célula) y la **tetraploidía** (92 cromosomas en cada núcleo celular). Los cariotipos de estos dos trastornos son 69,XXX y 92,XXXX, respectivamente (asumiendo que todos los cromosomas sexuales fueran X; pueden darse otras combinaciones de cromosomas X e Y). Dado que el número de cromosomas presentes en cada uno de estos trastornos es múltiplo de tres, las células son euploides en todos los casos. No obstante, los cromosomas adicionales codifican una gran cantidad de producto génico sobrante, causando múltiples anomalías tales como defectos del corazón y el sistema nervioso central.

La triploidía sólo está presente en 1 de cada 10.000 nacimientos vivos aproximadamente, pero representa un 15% estimado de las anomalías cromosómicas que se producen en la concepción. Así, la gran mayoría de las concepciones triploides se abortan de manera espontánea y este trastorno constituye una de las causas más frecuentes de pérdida fetal en los dos primeros trimestres del embarazo. Normalmente los fetos triploides que sobreviven hasta el nacimiento mueren poco después. La causa más común de triploidía es la fertilización de un óvulo por dos espermatozoides (**dispermia**). El cigoto resultante recibe 23 cromosomas del óvulo y 23 cromosomas de cada uno de los dos espermatozoides. La triploidía también puede estar causada por la fusión de un óvulo y un corpúsculo polar, cada uno de los cuales contiene 23 cromosomas, y la fertilización posterior por un espermatozoide. El **fallo meiótico**, en el cual se produce un espermatozoide u óvulo diploide, también puede dar lugar a un cigoto triploide.

La tetraploidía es mucho más infrecuente que la triploidía, tanto en la concepción como en los nacimientos vivos. Sólo se ha

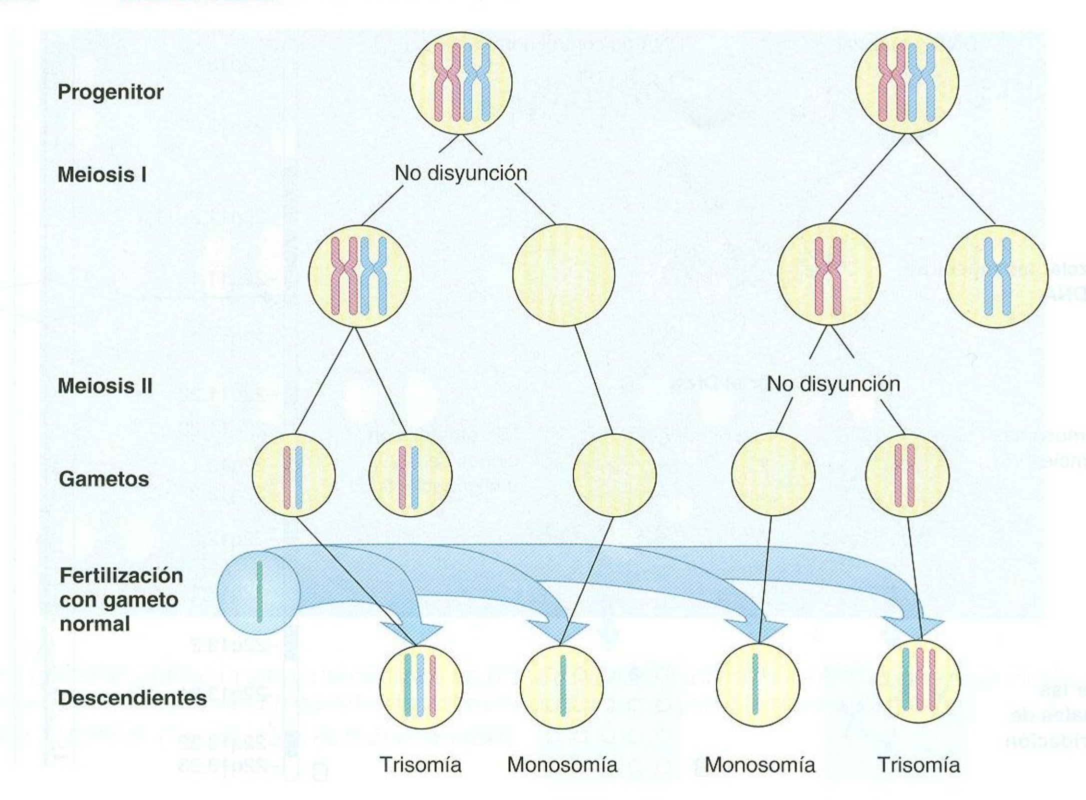


FIGURA 6-7
En la no disyunción meiótica, dos cromosomas homólogos migran a la misma célula hija en lugar de separarse normalmente y migrar a células hijas distintas. Esto produce hijos monosómicos y trisómicos.

observado en unos pocos nacimientos vivos y los niños sólo sobrevivieron un período breve. La tetraploidía puede estar causada por un fallo mitótico en las primeras etapas del embrión: todos los cromosomas duplicados migran a una de las dos células hijas. También puede deberse a la fusión de dos cigotos diploides.

> Se dice que las células que tienen un múltiplo de 23 cromosomas son euploides. La triploidía (69 cromosomas) y la tetraploidía (92 cromosomas) son trastornos poliploides que se dan en humanos. La mayoría de las concepciones poliploides se abortan espontáneamente y todas son incompatibles con la supervivencia a largo plazo.

Aneuploidía autosómica

Las células que contienen cromosomas individuales ausentes o adicionales se denominan **aneuploides** (no un múltiplo de 23 cromosomas). Normalmente sólo está afectado un cromosoma, pero es posible que haya más de un cromosoma ausente o duplicado. Las aneuploidías de los autosomas se cuentan entre las anomalías cromosómicas clínicamente más importantes. Consisten principalmente en **monosomía** (la presencia de sólo una copia de un cromosoma en una célula diploide por lo demás normal) y **trisomía** (tres copias de un cromosoma). Las monosomías autosómicas son casi siempre incompatibles con la supervivencia hasta el nacimiento y sólo se han observado pocos casos en individuos nacidos con vida. En cambio, algunas trisomías se dan con frecuencias apreciables en los nacimientos con vida. El hecho de que las trisomías produzcan consecuencias menos graves que las monosomías ilustra un principio importante: *el cuerpo puede tolerar un exceso de material genético con mayor facilidad que su falta.*

La causa más frecuente de aneuploidía es la **no disyunción**, el fallo de los cromosomas al dividirse normalmente durante la meiosis (fig. 6-7). La no disyunción puede producirse durante la meiosis I o la meiosis II. En el gameto resultante falta un cromosoma o hay dos copias del mismo, lo que dar lugar a un cigoto monosómico o trisómico, respectivamente.

> Los trastornos aneuploides consisten principalmente en monosomías y trisomías. Normalmente están causados por la no disyunción. Las monosomías autosómicas son casi siempre letales, pero algunas trisomías autosómicas son compatibles con la supervivencia.

Trisomía 21

La **trisomía 21** (cariotipo 47,XY,+21 o 47,XX,+21)* está presente aproximadamente en 1 de cada 800-1.000 nacimientos con vida, lo que la convierte en el trastorno aneuploide autosómico más frecuente compatible con la supervivencia hasta el nacimiento. Esta trisomía causa el síndrome de Down, un fenotipo descrito originalmente por John Langdon Down en 1866. Transcurrieron casi 100 años entre la descripción de este síndrome por parte de Down y el descubrimiento (en 1959) de que está causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21.

Aunque existe una variación considerable en el aspecto de las personas con síndrome de Down, éstas presentan un con-

*Por razones de brevedad, el resto de las designaciones cariotípicas de las anomalías que no afectan a los cromosomas sexuales corresponderán a un varón afectado.

junto de rasgos que ayudan al clínico a realizar el diagnóstico. Los rasgos faciales incluyen raíz nasal baja, hendiduras palpebrales ascendentes, orejas mensurablemente pequeñas y a veces con demasiados pliegues y región maxilar y malar plana, que otorgan al rostro una apariencia característica (fig. 6-8). Algunos de estos rasgos llevaron al uso del término «mongolismo» en la literatura anterior, pero se trata de un término inadecuado y ya no se utiliza. Las mejillas son redondeadas y en ocasiones las comisuras de la boca están vueltas hacia abajo. El cuello es corto y la piel es redundante en la nuca, especialmente en los recién nacidos. El occipucio es plano y las manos y los pies tienden a ser bastante anchos y cortos.



FIGURA 6-8
A, Niña con síndrome de Down que ilustra los rasgos típicos de este trastorno: hendiduras palpebrales ascendentes, piel redundante en el párpado interior (pliegue epicántico), protrusión de la lengua y puente nasal bajo. **B**, La misma niña que en **A**, siete años después. Obsérvese que los rasgos típicos están presentes pero expresados de una manera menos evidente. **C**, Cariotipo de un varón con trisomía 21.

Aproximadamente el 50% de las personas con síndrome de Down muestran un profundo pliegue de flexión en las palmas (anteriormente denominado «pliegue simiesco», aunque en la actualidad este término se considera inadecuado). El tono muscular reducido (hipotonía) es un rasgo muy uniforme que ayuda a realizar el diagnóstico.

Hay varios problemas médicamente significativos que se dan con mayor frecuencia en los lactantes y niños con síndrome de Down. Aproximadamente el 3% desarrollan obstrucción del duodeno o atresia (cierre o ausencia) del esófago, el duodeno o el ano. Las infecciones respiratorias son bastante frecuentes y el riesgo de desarrollar leucemia es entre 15 y 20 veces superior en los pacientes con síndrome de Down que en la población general. El problema médico más importante es que en torno al 40% de estas personas nacen con defectos cardíacos estructurales. El más frecuente de ellos es un canal auriculoventricular (AV), un defecto en el cual los tabiques intraauricular e interventricular no se fusionan normalmente durante el desarrollo fetal. El resultado es el flujo de sangre desde el lado izquierdo del corazón al lado derecho y luego a la vasculatura pulmonar, produciendo hipertensión pulmonar. También son frecuentes las comunicaciones interventriculares (CIV). En la mayoría de las personas con síndrome de Down se observa retraso mental de moderado a grave (CI de entre 25 y 60), y este trastorno representa por sí solo aproximadamente el 10% de la totalidad de los casos de retraso mental en Estados Unidos.

Los lactantes y niños pequeños con síndrome de Down sufren otros problemas médicos. Los más importantes y frecuentes son pérdida auditiva conductiva y a veces neural, hipotiroidismo y diversas anomalías oculares. En el comentario clínico 6-1 se esboza un plan para la atención médica rutinaria de los lactantes y niños con síndrome de Down.

Los problemas médicos que se observan en los niños con síndrome de Down resultan en una tasa de supervivencia reducida. Los defectos cardíacos congénitos constituyen la causa única más importante de mortalidad prematura. A principios de la década de 1960, sólo la mitad de los niños con este trastorno aproximadamente sobrevivían hasta los 5 años. Como consecuencia de las mejorías en la cirugía correctora, el tratamiento antibiótico y el manejo de la leucemia, la tasa de supervivencia ha aumentado de manera considerable en los últimos 40 años. En estos momentos se estima que en torno al 80% de los niños con síndrome de Down sobrevivirán hasta los 10 años y alrededor de la mitad sobrevivirán hasta los 50. Hay datos convincentes de que los entornos enriquecidos y las intervenciones educativas pueden producir mejorías significativas en la función intelectual.

Los varones con síndrome de Down son casi siempre estériles, con sólo algunos casos de reproducción observados. Muchas mujeres con síndrome de Down pueden reproducirse, aunque aproximadamente el 40% no ovulan. Una mujer con síndrome de Down tiene un riesgo del 50% de producir un gameto con dos copias del cromosoma 21 (que produciría un cigoto trisómico). No obstante, dado que aproximadamente el 75% de las concepciones con trisomía 21 se abortan de manera espontánea, el riesgo de tener hijos vivos afectados es muy inferior al 50% en las mujeres con síndrome de Down. Al ser infrecuente la reproducción, casi todos los casos de trisomía 21 pueden considerarse mutaciones nuevas.

Aproximadamente el 95% de los casos de síndrome de Down están causados por no disyunción y la mayor parte de los restantes se deben a translocaciones cromosómicas (v. texto posterior). Las comparaciones de los polimorfismos del cromosoma 21 en progenitores e hijos han demostrado que el cromosoma extra proviene de la madre entre el 90 y el 95% de los casos de trisomía 21. Alrededor del 75% de estas no disyunciones maternas se dan durante la meiosis I y el resto durante la meiosis II. Como se ha explicado en mayor detalle



COMENTARIO CLÍNICO 6-1

Orientación anticipada y control de la salud en los niños con síndrome de Down

En los últimos años se ha desarrollado un método denominado *control de la salud y orientación anticipada* para el cuidado y el tratamiento de las personas con síndromes genéticos y enfermedades crónicas. Tras un estudio exhaustivo de la enfermedad en cuestión (incluyendo una amplia revisión de la bibliografía), se establecen unas directrices para la detección, la evaluación y el manejo de los pacientes. Si son seguidas por el médico de atención primaria o especialista, estas directrices deben ayudar a prevenir una mayor discapacidad o enfermedad. Ilustramos el método del control de la salud y la orientación anticipada con las directrices actuales para la atención de los niños con síndrome de Down.

- Como se menciona en el texto, los canales AV representan el defecto cardíaco congénito más frecuente en los recién nacidos con síndrome de Down. La corrección quirúrgica de este trastorno es adecuada si se detecta antes de 1 año de edad; después de ese momento, la hipertensión pulmonar lleva demasiado tiempo de evolución para que la operación tenga éxito. En consecuencia, en la actualidad se recomienda la realización de un ecocardiograma durante el período neonatal.
- Dado que con frecuencia los pacientes con síndrome de Down presentan estrabismo (desviación del ojo respecto al eje visual normal) y otros problemas oculares, el médico debe examinarlos con regularidad. Si se observa cualquier síntoma o signo, el paciente se deriva a un oftalmólogo familiarizado con el síndrome de Down. En los niños asintomáticos se recomienda la realización de una exploración oftalmológica antes de los 4 años de edad para evaluar la agudeza visual.
- El hipotiroidismo es habitual, especialmente durante la adolescencia. Por tanto, es necesario mediar anualmente los valores de hormona tiroidea.
- En los niños con síndrome de Down se observa pérdida auditiva neurosensitiva y conductiva. El seguimiento de rutina debe incluir una prueba de audición en el nacimiento y cada 6 meses hasta los 2 años de edad, con pruebas subsiguientes según sea necesario.
- La inestabilidad de las vértebras primera y segunda ha provocado lesiones de la médula espinal en algunos pacientes con síndrome de Down de edad avanzada. Por tanto, se recomienda llevar a cabo pruebas de diagnóstico por la imagen a los niños con síntomas neurológicos y en quienes planeen participar en actividades atléticas.
- La derivación de los lactantes y niños con síndrome de Down a programas preescolares para realizar intervenciones en las discapacidades del desarrollo es un componente importante de la atención rutinaria.

Se han elaborado series de directrices similares para los niños con trisomía 18, síndrome de Williams y síndrome de Turner. En principio, el método de la orientación anticipada y el control de salud puede aplicarse a cualquier enfermedad genética de la que se disponga de conocimiento suficiente.

antes, existe una estrecha relación entre la edad materna y el riesgo de tener un hijo con síndrome de Down.

Se observa mosaicismo aproximadamente entre el 2 y el 4% de los nacidos vivos con trisomía 21. Estas personas tienen algunas células somáticas normales y otras con trisomía 21. Este tipo de mosaicismo en un varón se designa 47,XY,+21[10]/46,XY[10], donde los números entre corchetes indican el número de células con cada cariotipo. La causa más frecuente de mosaicismo en la trisomía es una concepción trisómica seguida de pérdida del cromosoma extra durante la mitosis en algunas células embrionarias. A menudo el mosaicismo provoca una expresión clínica más leve del fenotipo asociado a una anomalía cromosómica.

En función del momento y el modo en que se originó el mosaicismo, algunas personas presentan **mosaicismo tisular**. Tal como indica el término, este tipo de mosaicismo está confinado a determinados tejidos. Esto puede complicar el diagnóstico, porque normalmente los cariotipos se elaboran en un número limitado de tipos tisulares (normalmente linfocitos circulantes extraídos de una muestra de sangre o, con menor frecuencia, fibroblastos procedentes de una biopsia cutánea). El mosaicismo que afecta principalmente a la línea germinal de un progenitor puede provocar múltiples recurrencias del síndrome de Down en los hijos. Este factor ayuda a explicar el hecho de que el riesgo de recurrencia del síndrome de Down en las madres de menos de 30 años de edad se sitúe en torno al 1% (esto es, 10 veces superior al riesgo poblacional para este grupo de edad).

Teniendo en cuenta la prevalencia y la importancia clínica del síndrome de Down, se han realizado esfuerzos considerables para definir los genes específicos responsables de este trastorno. Se están utilizando métodos moleculares, tales como la clonación y la secuenciación, para identificar genes específicos en esta región que son responsables del fenotipo del síndrome de Down, y la disponibilidad de una secuencia de DNA completa para el cromosoma 21 ha facilitado el proceso. Un candidato para el retraso mental en el síndrome de Down es *DYRK1A*, un gen de la cinasa que causa defectos en el aprendizaje y la memoria cuando está sobreexpresado en ratones. Otro gen situado en la región crítica, *APP*, codifica la proteína precursora del amiloide β. Es probable que una tercera copia de *APP* explique la presencia de manifestaciones de la enfermedad de Alzheimer en casi todos los pacientes con síndrome de Down para los 40 años de edad. Las mutaciones de *APP* causan un pequeño porcentaje de los casos de enfermedad de Alzheimer (v. cap. 12) y los individuos con síndrome de Down con trisomías parciales que no incluyen el gen *APP* no desarrollan manifestaciones de la enfermedad de Alzheimer.

La trisomía 21, que causa el síndrome de Down, es la aneuploidía autosómica más frecuente en los nacimientos con vida. Los problemas más significativos son retraso mental, obstrucción de tubo digestivo, defectos cardíacos congénitos e infecciones respiratorias. El cromosoma 21 extra proviene de la madre aproximadamente en el 90% de los casos. Se observa mosaicismo en el 2-4% de los casos de síndrome de Down, a menudo con un fenotipo más leve. Se están identificando genes específicos que contribuyen a la aparición del fenotipo del síndrome de Down.

Trisomía 18

La trisomía 18 (47,XY,+18), también denominada síndrome de Edwards, es la segunda trisomía autosómica más frecuente, con una prevalencia de en torno a 1 caso por cada 6.000 nacimientos con vida. No obstante, es mucho más frecuente en la concepción y constituye la anomalía cromosómica más frecuente en los mortinatos con malformaciones congénitas. Se estima que menos del 5% de las concepciones con trisomía 18 sobreviven hasta el nacimiento.

El fenotipo del síndrome de Edwards es tan característico como el del síndrome de Down, pero, al ser menos frecuente, tiene menos probabilidades de reconocerse clínicamente. Los niños con trisomía 18 tienen defecto del crecimiento prenatal (peso bajo para la edad gestacional), rasgos faciales característicos y una anomalía de la mano característica que muchas veces ayuda al clínico a realizar el diagnóstico inicial (fig. 6-9). Las anomalías menores de importancia diagnóstica son orejas pequeñas con hélices pegadas, boca pequeña que a menudo es difícil de abrir, esternón corto y dedo gordo corto. La mayoría de los bebés con trisomía 18 presentan malformaciones importantes. Los defectos cardíacos congénitos, especialmente las CIV, son los más habituales y están presentes en el 90% de los niños. Otras malformaciones congénitas médicamente significativas son onfalocele (protrusión del intestino en el cordón umbilical), aplasia radial (radio ausente), hernia diafragmática y, en ocasiones, espina bífida.

En torno al 50% de los niños con trisomía 18 mueren en las primeras semanas de vida y sólo el 5% sobreviven hasta los 12 meses de edad. Una combinación de factores, incluyendo neumonía por aspiración, predisposición a infecciones y apneas y defectos cardíacos congénitos, explica la elevada tasa de mortalidad.

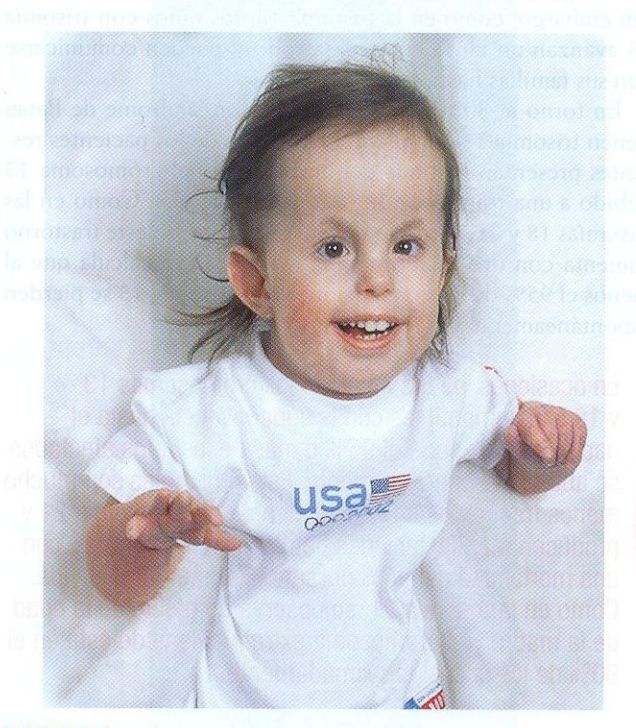


FIGURA 6-9
Niña de 3 años de edad con trisomía 18 (síndrome de Edwards) con rasgos faciales típicos que incluyen cabeza estrecha, fisuras palpebrales cortas y orejas externas malformadas, así como superposición característica del dedo índice sobre el dedo medio.

En la mayoría de los pacientes con trisomía 18 que sobreviven al período de lactancia se observan discapacidades del desarrollo notables. El grado de retraso es mucho más significativo que en el síndrome de Down y la mayoría de los niños no pueden caminar sin ayuda. Sin embargo, los niños con trisomía 18 avanzan un tanto en sus hitos, y los niños mayores adquieren algunas habilidades comunicativas.

Más del 95% de los pacientes con síndrome de Edwards tienen trisomía 18 completa; sólo un pequeño porcentaje presentan mosaicismo. Como en la trisomía 21, el efecto de la edad de la madre es significativo. Los análisis moleculares indican que, como en la trisomía 21, aproximadamente el 90% de los casos de trisomía 18 son consecuencia de un cromosoma extra transmitido por la madre.

Trisomía 13

La trisomía 13 (47,XY,+13), también denominada síndrome de Patau, se da aproximadamente en 1 de cada 10.000 nacimientos. El patrón de malformación es bastante característico y normalmente permite su reconocimiento clínico. Consiste principalmente en hendiduras bucofaciales, microftalmía (ojos pequeños, formados anormalmente) y polidactilia postaxial (fig. 6-10). Con frecuencia se observan malformaciones del sistema nervioso central, así como defectos cardíacos y anomalías renales. También puede darse aplasia cutánea (un defecto del cuero cabelludo en el occipucio posterior).

La tasa de supervivencia es muy similar a la de la trisomía 18 y el 95% de los niños nacidos vivos mueren durante el primer año de vida. Los niños que sobreviven el período de lactancia experimentan un retraso del desarrollo significativo y sus capacidades rara vez superan las de un niño de 2 años. Sin embargo, como en la trisomía 18, los niños con trisomía 13 avanzan un tanto en su desarrollo y pueden comunicarse con sus familias hasta cierto punto.

En torno al 80% de los pacientes con síndrome de Patau tienen trisomía 13 completa. La mayoría de los pacientes restantes presentan trisomía del brazo largo del cromosoma 13 debido a una translocación (v. texto posterior). Como en las trisomías 18 y 21, el riesgo de tener un niño con este trastorno aumenta con una edad materna avanzada. Se calcula que al menos el 95% de las concepciones con trisomía 13 se pierden espontáneamente durante el embarazo.

En ocasiones las trisomías de los cromosomas 13 y 18 son compatibles con la supervivencia hasta el nacimiento, aunque el 95% o más de los fetos afectados se abortan espontáneamente. Estas trisomías son mucho menos frecuentes en el nacimiento que la trisomía 21 y producen manifestaciones patológicas más graves, con una mortalidad del 95% durante el primer año de vida. Como en la trisomía 21, se observa un efecto de la edad de la madre y el cromosoma extra proviene de ésta en el 90% de los casos aproximadamente.

Trisomías, no disyunción y edad materna

La prevalencia del síndrome de Down en los hijos de madres de edades diferentes se muestra en la figura 6-11. En las madres de menos de 30 años de edad, el riesgo es inferior a 1/1.000. Aumenta aproximadamente a 1/400 a los 35 años, 1/100 a los 40 años y a en torno a 1/25 después de los 45 años de edad. La prevalencia de la mayoría de las otras trisomías, incluyendo aquellas en las cuales el feto no sobrevive hasta el nacimiento, también aumenta a medida que lo hace la edad materna. Este riesgo constituye una de las principales indicaciones del diagnóstico prenatal en las mujeres de más de 35 años de edad (v. cap. 13).

Para explicar este incremento se han planteado varias hipótesis, incluyendo la idea de que el embarazo trisómico tiene menos probabilidades de sufrir un aborto espontáneo en





FIGURA 6-10
A, Recién nacido con trisomía 13 completa (síndrome de Patau). Este bebé tiene fisura palatal, comunicación interauricular, hernia inguinal y polidactilia postaxial de la mano izquierda. **B**, Niño con trisomía 13 completa a los 7 años de edad (la supervivencia después del primer año es infrecuente). Presenta deterioro visual y auditivo significativo.

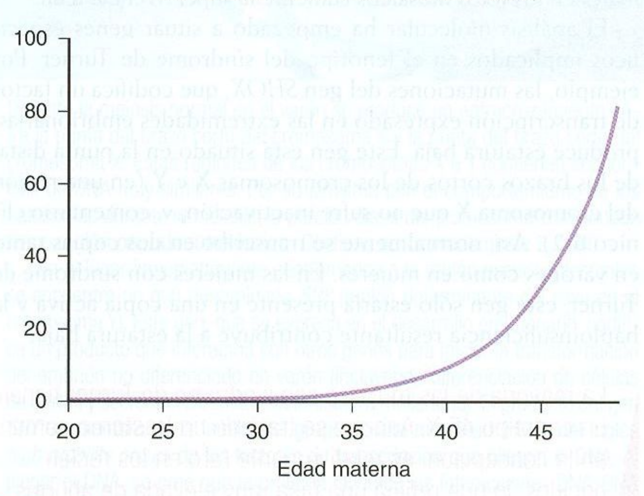


FIGURA 6-11
Prevalencia del síndrome de Down en los nacimientos con vida en relación con la edad de la madre. La prevalencia aumenta con la edad materna y es especialmente notable después de los 35 años de edad.
(Datos procedentes de Hook EB, Chambers GM. Birth defects. 1977;23[3A]: 123-41.)

las mujeres de mayor edad. Estudios directos de la frecuencia de las anomalías cromosómicas en los espermatozoides y los óvulos indican que el patrón se debe más bien a un aumento de la no disyunción en las madres de edad avanzada. Recuérdese que casi todos los ovocitos de la mujer se forman durante el desarrollo embrionario. (Hay indicios recientes de que un pequeño número de ovocitos puede producirse en un momento de la vida posterior.) Permanecen suspendidos en la profase I hasta que se liberan durante la ovulación. Así, un óvulo producido por una mujer de 45 años tiene también unos 45 años. Este largo período de suspensión en la profase I podría deteriorar la disyunción cromosómica normal, aunque no se conoce la naturaleza precisa de este mecanismo.

Se han examinado muchos factores para determinar si pueden afectar a la frecuencia de la no disyunción en las mujeres. Éstos incluyen los valores hormonales, el consumo de cigarrillos, la enfermedad tiroidea autoinmune, el consumo de alcohol y la radiación (la última no aumenta la no disyunción cuando se administra en dosis muy grandes a animales de experimentación). Sin embargo, ninguno de estos factores ha revelado correlaciones uniformes con la no disyunción en humanos, y la edad materna sigue siendo el único factor correlacionado conocido.

Aunque existe una estrecha relación entre la edad materna y el síndrome de Down, aproximadamente tres cuartas partes de los niños con síndrome de Down tienen madres de menos de 35 años de edad. Esto se debe a que la gran mayoría de los niños (más del 90%) son concebidos por mujeres de este grupo de edad.

Numerosos estudios, incluyendo el análisis directo de los espermatozoides, han probado la hipótesis de un efecto de la edad paterna en las trisomías. La idea generalizada es que este efecto, si existe, es insignificante. Esto podría ser reflejo del hecho de que los espermatozoides, a diferencia de los ovocitos, se generan a lo largo de toda la vida del hombre.

Prácticamente la totalidad de las trisomías aumentan con la edad materna como consecuencia de la no disyunción en las madres de edad avanzada. Hay pocos indicios que respalden un efecto de la edad paterna en la no disyunción en los varones.

Aneuploidía de los cromosomas sexuales

De los niños nacidos vivos, aproximadamente 1 de cada 400 varones y 1 de cada 650 mujeres presentan algún tipo de aneuploidía de los cromosomas sexuales. Las consecuencias de esta clase de aneuploidía son menos graves que las de las aneuploidías autosómicas, gracias sobre todo a la inactivación del cromosoma X. Con la excepción de la ausencia de cromosoma X, todas las aneuploidías de los cromosomas sexuales son compatibles con la supervivencia al menos en algunos casos.

Monosomía del cromosoma X (síndrome de Turner)

El fenotipo asociado a un único cromosoma X (45,X) fue descrito por Henry Turner en 1938. (Otto Ullrich realizó una descripción anterior en 1930.) Las personas con síndrome de Turner son mujeres y normalmente muestran un fenotipo característico, incluyendo presencia variable de estatura baja proporcionada, infantilismo sexual y disgénesis ovárica y un patrón de malformaciones mayores y menores. Las características físicas pueden incluir rostro en forma triangular, orejas externas con rotación posterior, así como un cuello grueso y «cuello alado» (fig. 6-12). Además, el tórax es ancho y tiene

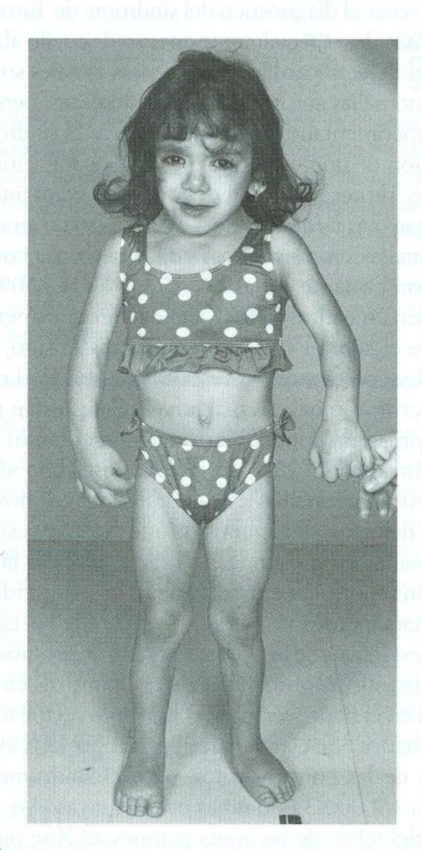


FIGURA 6-12
Niña con síndrome de Turner (45,X). Obsérvese el cuello típicamente ancho y alado. La estatura es reducida y se observa hinchazón (linfedema) en los tobillos y las muñecas.

forma de escudo. En el nacimiento se observa linfedema de las manos y los pies. Muchas pacientes con síndrome de Turner presentan defectos cardíacos congénitos, sobre todo lesiones obstructivas del lado izquierdo del corazón (válvula aórtica bicúspide en el 50% de las pacientes y coartación [estrechamiento] de la aorta en el 15-30%). Las obstrucciones graves deben repararse quirúrgicamente. Aproximadamente el 50% de las personas con síndrome de Turner sufren defectos renales estructurales, pero normalmente éstos no causan problemas médicos. Suele observarse cierta disminución en la habilidad perceptual espacial, pero en general la inteligencia es normal.

Las niñas con síndrome de Turner tienen estatura baja proporcionada y no experimentan el estirón adolescente. La edad madura está reducida en unos 20 cm de media. La administración de hormona del crecimiento aumenta un tanto la altura de estas niñas y en la actualidad normalmente las familias escogen este tratamiento. En la mayoría de las personas con síndrome de Turner se observan cintas de tejido conectivo en lugar de ovarios (disgénesis ovárica). Al no tener ovarios normales, normalmente no desarrollan las características sexuales secundarias y la mayoría de las mujeres con este trastorno son infértiles (en torno al 5-10% presentan un desarrollo ovárico suficiente para tener la menarquia, y un pequeño número de ellas han tenido hijos). Las adolescentes con síndrome de Turner suelen tratarse con estrógenos para favorecer el desarrollo de las características sexuales secundarias. Posteriormente se continúa la administración de una dosis reducida para mantener estas características y ayudar a prevenir la osteoporosis.

Muchas veces el diagnóstico del síndrome de Turner se realiza en la recién nacida, especialmente en caso de cuello alado perceptible junto al defecto cardíaco. Los rasgos faciales son más leves que en las anomalías autosómicas antes descritas, pero a menudo el clínico experimentado puede diagnosticar el síndrome de Turner en función de uno o más de los indicios mencionados. Si el síndrome de Turner pasa inadvertido en la etapa infantil, suele diagnosticarse más tarde debido a estatura baja o amenorrea.

Las anomalías cromosómicas en las personas con síndrome de Turner son bastante variables. Alrededor del 50% de las pacientes tienen un cariotipo 45,X en los linfocitos periféricos. Al menos entre el 30 y el 40% presentan mosaicismo, sobre todo 45,X/46,XX y con menos frecuencia 45,X/46,XY. Los mosaicos que tienen cromosomas Y en algunas células están predispuestas a las neoplasias (gonadoblastomas) en el tejido fibroso gonadal. En torno al 10-20% de las pacientes con síndrome de Turner muestran anomalías estructurales del cromosoma X que incluyen la deleción de algunos o todos los Xp. Esta variación en las anomalías cromosómicas ayuda a explicar la considerable variación fenotípica que se observa en este síndrome.

Aproximadamente entre el 60 y el 80% de los casos de monosomía X están causados por la ausencia de cromosoma sexual del padre durante las primeras fases de la mitosis en el embrión o la meiosis en el padre (esto es, el hijo sólo recibe un cromosoma X de la madre). Se estima que el cariotipo 45,X está presente en el 1-2% de las concepciones, pero el síndrome de Turner sólo afecta a 1/2.000-3.000 niñas nacidas vivas. Así, la gran mayoría (más del 99%) de las concepciones 45,X se pierden antes del nacimiento. De las que sobreviven hasta el nacimiento, muchas son mosaicos cromosómicos; es especialmente frecuente el mosaicismo de la placenta sola (**mosaicismo confinado a la placenta**). Es probable que la presencia de algunas células normales en los fetos mosaicos aumente la supervivencia fetal.

El análisis molecular ha empezado a situar genes específicos implicados en el fenotipo del síndrome de Turner. Por ejemplo, las mutaciones del gen *SHOX*, que codifica un factor de transcripción expresado en las extremidades embrionarias, produce estatura baja. Este gen está situado en la punta distal de los brazos cortos de los cromosomas X e Y (en una región del cromosoma X que no sufre inactivación; v. comentario clínico 6-2). Así, normalmente se transcribe en dos copias tanto en varones como en mujeres. En las mujeres con síndrome de Turner, este gen sólo estaría presente en una copia activa y la haploinsuficiencia resultante contribuye a la estatura baja.

La mayoría de las mujeres con síndrome de Turner tienen un cariotipo 45,X. Aunque se trata de un trastorno común en la concepción, es relativamente raro en los recién nacidos, lo que refleja una tasa muy elevada de abortos espontáneos. El mosaicismo, incluyendo el mosaicismo confinado a la placenta, parece aumentar la probabilidad de supervivencia hasta el nacimiento.

Síndrome de Klinefelter

Como los síndromes de Down y Turner, el síndrome asociado a un cariotipo 47,XXY se identificó antes de que se conociera la anomalía cromosómica subyacente. Descrito en 1942 por Harry Klinefelter, el síndrome que tiene su nombre está presente aproximadamente en 1 de cada 500 o 1.000 nacimientos de sexo masculino. Aunque es una causa frecuente de hipogonadismo primario en los varones, el fenotipo del síndrome de Klinefelter es menos evidente que los de los síndromes descritos hasta ahora. Los pacientes con síndrome de Klinefelter tienden a ser más altos que la media, con brazos y piernas desproporcionadamente largos (fig. 6-13). La exploración clínica de los pacientes pospúberes revela testículos pequeños (de menos de 10 ml de volumen) y la mayoría de los pacientes con síndrome de Klinefelter son estériles como consecuencia de la atrofia de los túbulos seminíferos. Los valores de testosterona en adolescentes y adultos son bajos. Aproximadamente una tercera parte de las personas afectadas presentan ginecomastia (desarrollo de las mamas), que conlleva un mayor riesgo de cáncer de mama, riesgo que puede reducirse mediante mastectomía (extirpación de las mamas). Normalmente el pelo corporal es escaso tras la pubertad y la masa muscular suele ser reducida. Además, hay una predisposición a discapacidades del aprendizaje y reducción del CI verbal. Aunque en general la inteligencia se sitúa en el intervalo normal, el CI es de media entre 10 y 15 puntos inferior al de los hermanos de la persona afectada. Debido a la sutileza del trastorno, muchas veces el síndrome de Klinefelter no se diagnostica hasta después de la pubertad y, en ocasiones, su presencia se determina por primera vez en clínicas de fertilidad.

En alrededor del 50% de los casos de Klinefelter el cromosoma X extra procede de la madre y el síndrome aumenta de incidencia con la edad materna avanzada. El mosaicismo, que está presente en el 15% de los pacientes aproximadamente, incrementa la probabilidad de producción variable de esperma. También se han observado individuos con los cariotipos



COMENTARIO CLÍNICO 6-2

Varones XX, mujeres XY y base genética de la determinación sexual

Durante la meiosis normal en el varón se produce un entrecruzamiento entre la punta del brazo corto del cromosoma Y y la punta del brazo corto del cromosoma X. Estas regiones de los cromosomas X e Y contienen secuencias de DNA muy similares. Por su similitud con el comportamiento de los autosomas durante la meiosis, la porción distal del cromosoma Y se conoce como región **pseudoautosómica**. Contiene aproximadamente 2,5 Mb.

En el lugar inmediatamente centrómerico a la región pseudoautosómica se encuentra un gen denominado *SRY* (región determinante del sexo en el cromosoma Y). Este gen, que se expresa en el desarrollo embrionario, codifica un producto que interactúa con otros genes para iniciar la transformación del embrión no diferenciado en varón (incluyendo diferenciación de células de Sertoli y secreción de sustancia inhibidora mülleriana). El producto del gen *SRY* es miembro de la familia del grupo de alta movilidad (HMG, del inglés *high mobility group*) de los factores de transcripción que pliegan el DNA. Al plegar el DNA, se cree que la proteína favorece las interacciones DNA-DNA que desencadenan acontecimientos de la cascada del desarrollo que llevan a la diferenciación masculina. En concreto, la proteína codificada por *SRY* interactúa de manera antagonística con la de *DAX1*, que inhibe los genes favorecedores de la diferenciación del embrión en un varón. En ausencia de *SRY*, *DAX1* continúa inhibiendo estos genes y se crea un embrión femenino.

Las mutaciones de pérdida de función de *SRY* pueden dar lugar a individuos con un cariotipo XY pero un fenotipo femenino. Además, cuando el gen *Sry* murino se inserta experimentalmente en un embrión murino femenino, se produce un ratón de sexo masculino. Así, existen datos concluyentes que respaldan que el gen *SRY* es el iniciador de la diferenciación sexual masculina en el embrión. Las mutaciones de otro miembro de esta familia de genes, *SOX9*, pueden producir inversión sexual (mujeres XY) y displasia campomélica (malformaciones del hueso y el cartílago).

Aproximadamente 1 de cada 20.000 varones presenta un fenotipo similar al síndrome de Klinefelter (sin estatura elevada), pero la evaluación cromosómica revela que tiene un cariotipo *femenino* normal (46,XX). Se ha demostrado que estos varones XX tienen un cromosoma X que incluye el gen *SRY*. Esto se explica como el resultado de un entrecruzamiento defectuoso de los cromosomas X e Y durante la meiosis masculina, de tal manera que el gen *SRY*, en lugar de permanecer en el cromosoma Y, se traslada al cromosoma X. En consecuencia, el hijo que hereda este cromosoma X del padre tiene un fenotipo masculino. A la inversa, es evidente que un hijo que hereda un cromosoma Y sin el gen *SRY* sería una mujer XY. Estas mujeres tienen cintas gonadales en lugar de ovarios y características sexuales secundarias poco desarrolladas.

Los brazos cortos distales de los cromosomas X e Y intercambian material durante la meiosis en el varón. La región del cromosoma Y donde se produce este entrecruzamiento se denomina región pseudoautosómica. El gen *SRY*, que desencadena el proceso que lleva a la diferenciación gonadal masculina, está situado inmediatamente adyacente a la región pseudoautosómica. En ocasiones, el entrecruzamiento tiene lugar en el lado centromérico del gen *SRY*, por lo que éste se sitúa en un cromosoma X en lugar de en el cromosoma Y. El hijo que reciba este cromosoma X será un varón XX y el que reciba el cromosoma Y será una mujer XY.

48,XXXY y 49,XXXXY. Dado que tienen un cromosoma Y, tienen un fenotipo masculino, pero el grado de deficiencia mental y anomalías físicas aumenta con cada cromosoma X adicional.

El tratamiento con testosterona, iniciado a mediados de la adolescencia, puede potenciar las características sexuales secundarias y ayuda a reducir el riesgo de osteoporosis. Hay indicios de que este tratamiento también mejora el bienestar psicológico.

Los varones con síndrome de Klinefelter (47,XXY) son más altos de la media, pueden tener un CI reducido y normalmente son estériles. A veces se recomienda el tratamiento con testosterona y la mastectomía para corregir la ginecomastia.

Trisomía X

El cariotipo 47,XXX está presente aproximadamente en 1/1.000 mujeres y suele tener consecuencias benignas. Rara vez se observan anomalías físicas manifiestas, pero estas mujeres sufren a veces de esterilidad, irregularidad menstrual o retraso mental leve. Como en el síndrome de Klinefelter, con frecuencia el cariotipo 47,XXX se determina por primera vez en clínicas de fertilidad. Aproximadamente el 90% de los casos son consecuencia de una no disyunción en la madre y, al igual que en otras trisomías, la incidencia aumenta en los hijos de madres de edad avanzada.

También se han observado mujeres con cuatro, cinco o incluso más cromosomas X. Cada cromosoma X adicional se acompaña de un mayor grado de retraso mental y anomalías físicas.

Síndrome 47,XYY

La última aneuploidía de los cromosomas sexuales que describiremos aquí es el cariotipo 47,XYY. Los varones con este cariotipo tienden a ser más altos que la media y tienen un CI entre 10 y 15 puntos inferior. Este trastorno, que causa pocos

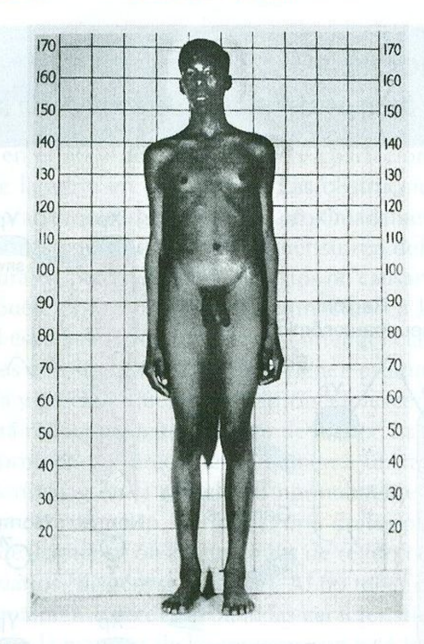


FIGURA 6-13
Varón con el síndrome de Klinefelter (47,XXY). La estatura es elevada, puede haber ginecomastia y la forma corporal puede ser un tanto femenina.
(De McKusick VA. J Chronic Dis. 1960;12-1-202.)

problemas físicos, alcanzó gran notoriedad cuando se descubrió que su incidencia en la población encarcelada masculina alcanzaba 1/30, en comparación con 1/1.000 en la población masculina general. Esto llevó a proponer que este cariotipo podría conferir una predisposición al comportamiento violento delictivo. Varios estudios han abordado esta cuestión y han revelado que los varones XYY no están inclinados a cometer delitos violentos. No obstante, hay indicios de una mayor incidencia de trastornos conductuales menores, tales como hiperactividad, trastorno por déficit de atención y discapacidades del aprendizaje.

Los cariotipos 47,XXX y 47,XYY están presentes aproximadamente en 1/1.000 mujeres y varones, respectivamente. Ambos implican una leve reducción del CI pero pocos problemas físicos.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS Y ABORTO ESPONTÁNEO

Durante mucho tiempo fue difícil detectar las primeras fases del embarazo con seguridad. Así, era posible que una mujer se quedara embarazada pero perdiera el embrión antes de conocer su embarazo. Las sensibles pruebas de detección en orina de la gonadotropina coriónica, que aumenta cuando el embrión se implanta en la pared uterina, han permitido a los investigadores situar exactamente la presencia del embarazo en esta fase inicial. El seguimiento de las mujeres en las que la implantación se verificó de esta manera ha puesto de manifiesto que aproximadamente una tercera parte de los embarazos se pierden durante la implantación (se ignora el número que se pierde antes de la misma). Por tanto, el aborto espontáneo es frecuente en los humanos.

Como se ha mencionado antes, las anomalías cromosómicas constituyen la principal causa conocida de aborto espontáneo. Se estima que un mínimo de entre el 10 y el 20% de las concepciones presentan una anomalía cromosómica, y que al menos el 95% de las concepciones cromosómicamente anormales se pierden antes del nacimiento. Los estudios de los cariotipos de los abortos indican que en torno al 50% de las anomalías son trisomías, el 20% monosomías, el 15% triploides y el resto consisten en tetraploides y anomalías estructurales. Algunas anomalías cromosómicas que son frecuentes en la concepción rara vez (o nunca) sobreviven hasta el nacimiento. Por ejemplo, se cree que la trisomía 16 es la más común en la concepción, pero nunca se da en nacimientos con vida.

Es posible estudiar las anomalías cromosómicas directamente en el esperma y los óvulos. Normalmente los ovocitos se obtienen de material no utilizado en estudios de fertilización *in vitro*. Los cariotipos obtenidos de estas células indican que entre el 20 y el 25% de los ovocitos tienen cromosomas ausentes o adicionales. Los espermatozoides humanos pueden estudiarse mediante análisis con FISH o tras fusionarlos con ovocitos de hámster para que su DNA empiece la mitosis y se condense, lo que permite una mejor visualización. La frecuencia de la aneuploidía en estos espermatozoides se sitúa del 3 al 4%. Las anomalías estructurales (v. texto posterior) están presentes aproximadamente en el 1% de los ovocitos y el 5% de los espermatozoides y la incidencia aumenta con la edad paterna avanzada. Sin duda, esta elevada tasa de anomalías cromosómicas contribuye de manera importante a los abortos espontáneos posteriores.

Estas aproximaciones, aunque informativas, pueden presentar algunos sesgos. Por ejemplo, las madres en quienes se lleva a cabo la fertilización *in vitro* no constituyen una muestra representativa de la población. Además, sus ovocitos han sido estimulados de manera artificial y sólo se estudian los ovocitos que no pudieron ser fertilizados por espermatozoides. Así, los propios ovocitos podrían no ser una muestra representativa. Los espermatozoides estudiados en los híbridos de humano y hámster sólo representan los que son capaces de penetrar en el ovocito de hámster y de nuevo podrían no ser una muestra representativa.

El análisis con FISH de la aneuploidía puede evaluar miles de células bastante rápido, lo que le otorga una ventaja importante respecto al procedimiento del hámster. En general, los estudios con FISH han arrojado resultados similares a los estudios con humano-hámster, lo que demuestra que, de media, la frecuencia de la disomía se sitúa aproximadamente en el 0,15% para cada autosoma y en el 0,26% para los cromosomas sexuales. Varios estudios han confirmado también la tendencia a frecuencias elevadas de no disyunción de los cromosomas sexuales y algunos cromosomas acrocéntricos, incluyendo el cromosoma 21, en los espermatozoides.

El aborto espontáneo es frecuente en los humanos: alrededor de una tercera parte de los embarazos se pierden espontáneamente después de la implantación. Las anomalías cromosómicas, que se han estudiado en el esperma y los óvulos y en abortos y mortinatos, son una causa importante de aborto espontáneo.

ANOMALÍAS DE LA ESTRUCTURA CROMOSÓMICA

Además de la pérdida o ganancia de cromosomas enteros, es posible que se pierdan o dupliquen partes de cromosomas cuando se forman los gametos y se altere la disposición de los cromosomas. Las anomalías cromosómicas estructurales pueden estar **desequilibradas** (el reordenamiento causa una ganancia o una pérdida de material cromosómico) o **equilibradas** (el reordenamiento no produce ni ganancia ni pérdida de material cromosómico). A diferencia de la aneuploidía y la poliploidía, con frecuencia las anomalías estructurales cromosómicas no producen consecuencias serias para la salud. No obstante, las anomalías de la estructura cromosómica, sobre todo las desequilibradas, pueden provocar enfermedad grave en los individuos o sus hijos.

Las alteraciones de la estructura cromosómica pueden tener lugar cuando dos cromosomas homólogos se alinean incorrectamente durante la meiosis (p. ej., entrecruzamiento desigual, como se describe en el cap. 5). Además, durante la meiosis o la mitosis puede producirse una **rotura cromosómica**. Existen mecanismos para reparar estas roturas, y normalmente la rotura se repara a la perfección sin provocar daños a la célula hija. A veces, sin embargo, las roturas permanecen o se curan de una manera que altera la estructura del cromosoma. La probabilidad de rotura cromosómica puede aumentar en presencia de ciertos agentes perjudiciales, denominados **clastógenos**. Los clastógenos identificados en sistemas experimentales incluyen la radiación ionizante, algunas infecciones víricas y determinadas sustancias químicas.

Translocaciones

Una **translocación** es el intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos. Las translocaciones equilibradas representan una de las aberraciones cromosómicas más frecuentes en los humanos y están presentes en 1 de cada 500 o 1.000 individuos (tabla 6-2). Existen dos tipos básicos de translocaciones: **recíprocas** y **Robertsonianas**.

Translocaciones recíprocas

Las translocaciones recíprocas tienen lugar cuando se producen roturas en dos cromosomas diferentes y éstos intercambian material. Los cromosomas resultantes se denominan **cromosomas derivativos**. Normalmente, el portador de una translocación recíproca no se ve afectado porque cuenta con un complemento normal de material genético. Sin embargo, los hijos del portador pueden ser normales, ser portadores de la translocación o tener duplicaciones o deleciones de material genético.

En la figura 6-14 se da un ejemplo de translocación recíproca entre los cromosomas 3 y 6. La mitad distal del brazo corto del cromosoma 6 se encuentra translocada en el brazo corto del cromosoma 3, y una pequeña parte del cromosoma está translocada en el brazo corto del cromosoma 6. Si las translocaciones tienen lugar en 3p13 y 6p14, el cariotipo se designa 46,XX,t(3;6)(p13;p14). Los hijos de esta mujer recibieron el cromosoma 3 derivado, denominado der(3), y el cromosoma 6 normal; así, el hijo tenían una **trisomía parcial** de la parte distal del cromosoma 6 (esto es, trisomía 6p). Se trata de un síndrome cromosómico bien conocido pero bastante infrecuente.

TABLA 6-2
Prevalencia de las anomalías cromosómicas en los recién nacidos

Anomalía	Prevalencia en el nacimiento
Síndromes autosómicos	
Trisomía 21	1/800
Trisomía 18	1/6.000
Trisomía 13	1/10.000
Reordenamientos desequilibrados	1/17.000
Reordenamientos equilibrados	
Translocaciones Robertsonianas	1/1.000
Translocaciones recíprocas	1/11.000
Anomalías de los cromosomas sexuales	
47,XXY	1/1.000 nacimientos de varones
47,XYY	1/1.000 nacimientos de varones
45,X*	1/5.000 nacimientos de mujeres
47,XXX	1/1.000 nacimientos de mujeres
Todas las anomalías cromosómicas	
Trastornos autosómicos y reordenamientos desequilibrados	1/230
Reordenamientos equilibrados	1/500*

**El cariotipo 45,X representa aproximadamente la mitad de los casos de síndrome de Turner.*

Las translocaciones recíprocas están causadas por dos roturas en cromosomas diferentes con intercambio posterior de material. Aunque los portadores de translocaciones recíprocas equilibradas normalmente tienen fenotipos normales, sus hijos podrían tener una trisomía parcial o una monosomía parcial y un fenotipo anormal.

Translocaciones Robertsonianas

En las translocaciones Robertsonianas, se pierden los brazos cortos de dos cromosomas no homólogos y los brazos largos se fusionan en el centrómero para formar un único cromosoma (fig. 6-15). Este tipo de translocación está limitado a los cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21 y 22), porque sus brazos cortos son muy pequeños y no contienen material genético esencial. Dado que los portadores de translocaciones Robertsonianas no pierden material genético esencial, son fenotípicamente normales pero sólo tienen 45 cromosomas en cada célula. Sus hijos, sin embargo, pueden heredar un brazo largo extra o ausente en un cromosoma acrocéntrico.

Una translocación Robertsoniana habitual consiste en la fusión de los brazos largos de los cromosomas 14 y 21. El cariotipo de un portador varón de esta translocación es 45,XY,der(14;21)(q10;q10). Esta persona carece de un cromosoma 14 normal y un cromosoma 21 normal y, en su lugar, tiene un cromosoma derivado de la translocación de los brazos largos enteros de los cromosomas 14 y 21. En esta perso-

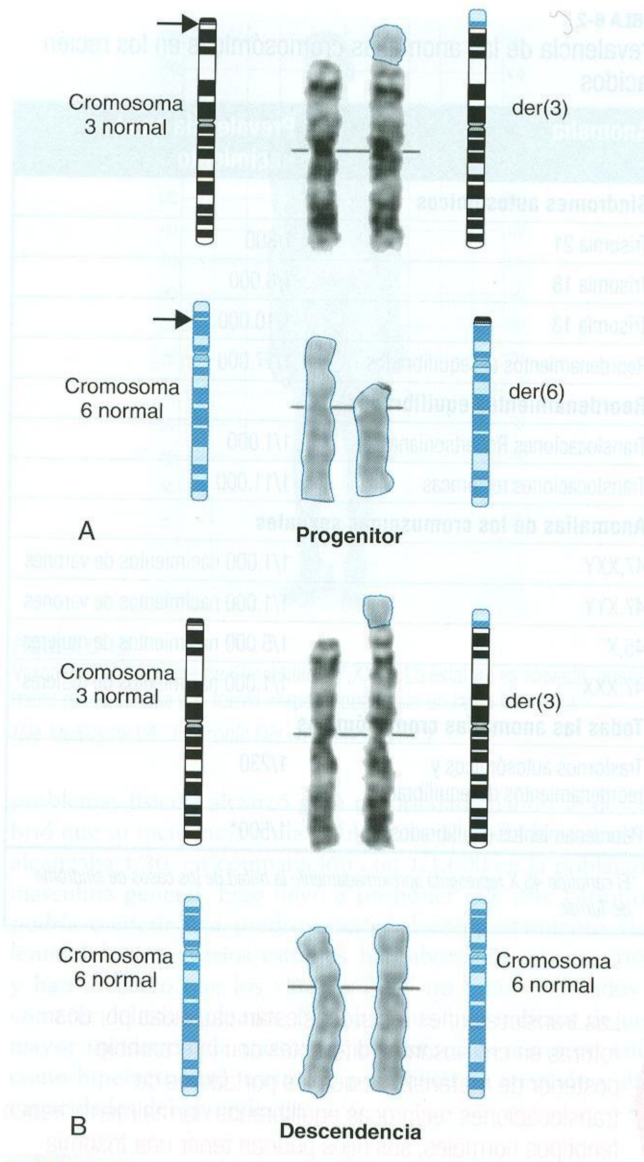


FIGURA 6-14
A, El progenitor tiene una translocación equilibrada recíproca que afecta a los brazos cortos de los cromosomas 6 y 3. El brazo corto distal del 6 se ha translocado a la punta distal del 3. Una pequeña parte del cromosoma 3 está unida al cromosoma derivado 6. Esta persona tuvo un hijo cuyos cromosomas se representan en **B**. El hijo recibió el cromosoma derivado 3 (con parte del brazo corto del 6 unida) y el cromosoma normal 6; del otro progenitor, recibió un cromosoma 3 normal y un cromosoma 6 normal. Por tanto, el niño muestra una trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 6 y, presuntamente, una pequeña deleción del brazo corto del cromosoma 3.

na, durante la meiosis, el cromosoma de la translocación debe emparejarse con sus homólogos. En la fig. 6-16 se ilustra los modos en que estos cromosomas pueden segregarse en gametos formados por el portador de la translocación. Si se produce una **segregación alternante**, los hijos tienen cromosomas normales o una translocación equilibrada con un fenotipo normal. Si tiene lugar uno de los patrones de **segregación adyacente**, los gametos están desequilibrados y los hijos pueden tener trisomía 14, monosomía 14, monosomía 21 o trisomía 21. (Obsérvese que estas disomías y mosomías son genéticamente iguales a las trisomías y monosomías producidas por la

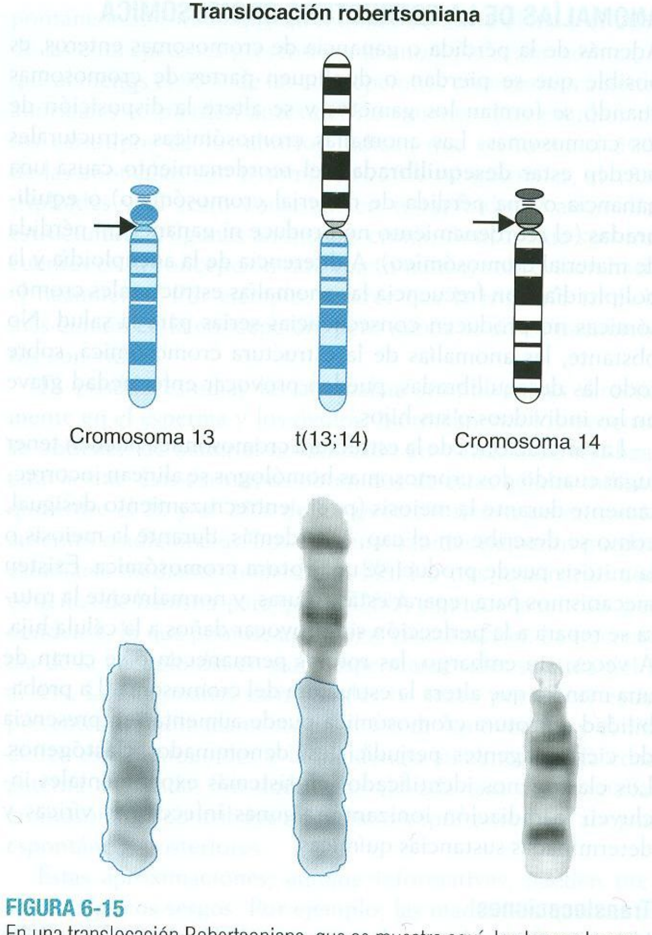


FIGURA 6-15
En una translocación Robertsoniana, que se muestra aquí, los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos (13 y 14) se fusionan formando un único cromosoma.

no disyunción, porque sólo los brazos largos de estos cromosomas contienen material genéticamente significativo.) Los fetos de las primeras tres posibilidades no sobreviven hasta el nacimiento y la última translocación produce un niño con tres copias del brazo largo del cromosoma 21 y un fenotipo de síndrome de Down. Las translocaciones Robertsonianas son responsables del 5% aproximadamente de los casos de síndrome de Down.

Es de esperar que los tres tipos de concepciones compatibles con la supervivencia se den con las mismas frecuencias. Una tercera parte sería completamente normal, una tercera parte sería portadora de la translocación pero fenotípicamente normal y una tercera parte tendría síndrome de Down. Debido en parte a la pérdida prenatal, el porcentaje real de hijos nacidos vivos con síndrome de Down es inferior a una tercera parte (aproximadamente entre el 10 y el 15% de las madres portadoras de la translocación, y sólo el 1-2% de los padres portadores). Sin embargo, este riesgo de recurrencia es superior que el de los padres de un niño con síndrome de Down causado por una no disyunción (1% para las madres menores de 30 años de edad). Esta diferencia en los riesgos de recurrencia demuestra por qué es fundamental pedir un estudio cromosómico siempre que se sospeche la presencia de un trastorno como el síndrome de Down.

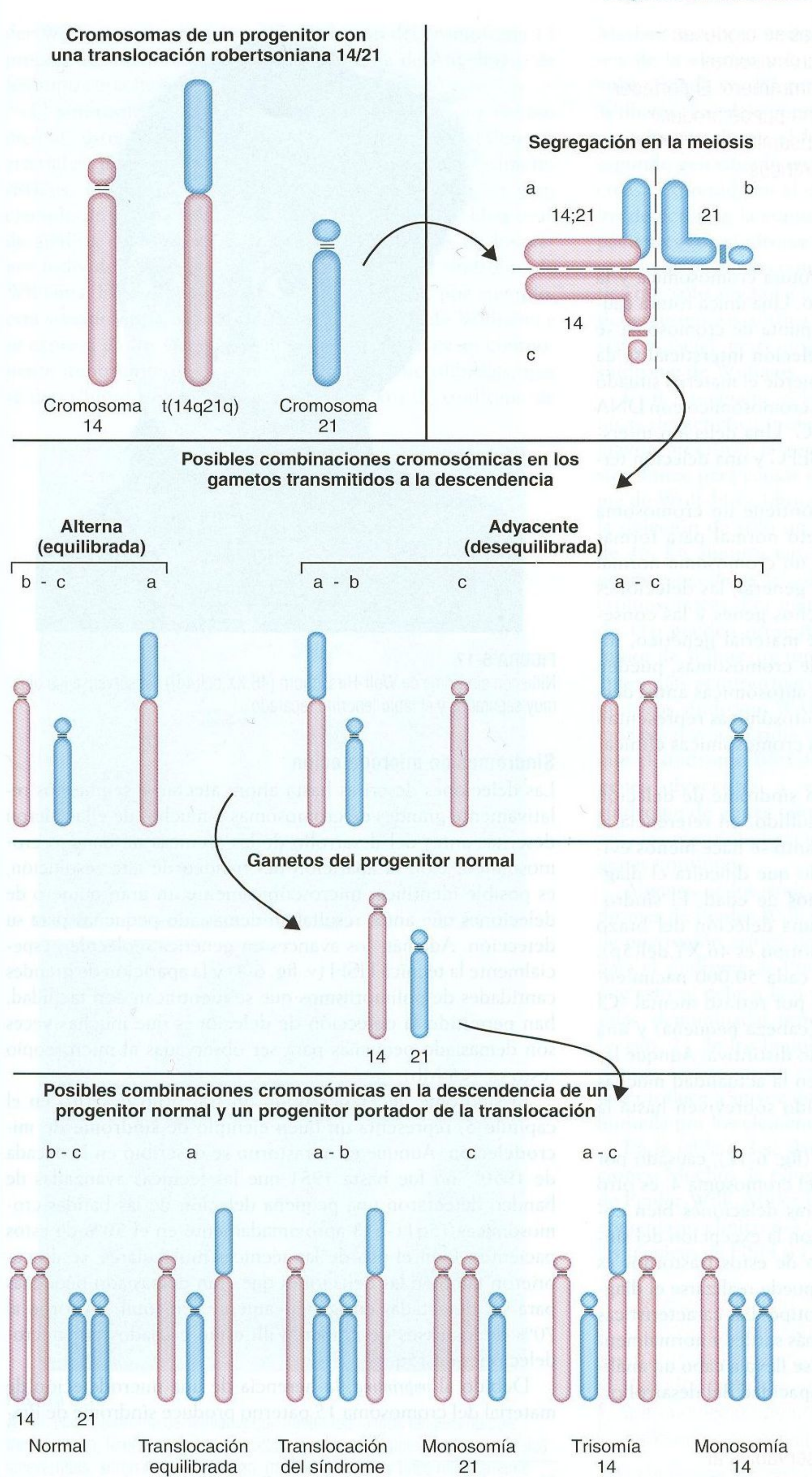


FIGURA 6-16
Posibles patrones de segregación para los gametos formados por un portador de una translocación Robertsoniana. La segregación alterna (cuadrante *a* solo o cuadrante *b* con cuadrante *c*) produce una constitución cromosómica normal o un portador de translocación con un fenotipo normal. La segregación adyacente (cuadrante *a* con *b*, cuadrante *c* solo, cuadrante *a* con *c* o cuadrante *b* solo) produce gametos desequilibrados y da lugar a concepciones con translocación de síndrome de Down, monosomía 21, trisomía 14 o monosomía 14, respectivamente). Por ejemplo, la monosomía 14 se da cuando el progenitor portador de la translocación transmite una copia del cromosoma 21 pero no una copia del cromosoma 14 (como en la *esquina inferior derecha*).

Las translocaciones Robertsonianas se producen cuando los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos se fusionan en el centrómero. El portador de una translocación Robertsoniana puede producir concepciones con monosomía o trisomía de los brazos largos de los cromosomas acrocéntricos.

Deleciones

Una **deleción** está causada por una rotura cromosómica y la posterior pérdida de material genético. Una única rotura causante de una pérdida que incluye la punta de cromosoma se denomina **deleción terminal**. Una **deleción intersticial** se da cuando tienen lugar dos roturas y se pierde el material situado entre ellas. Por ejemplo, un segmento cromosómico con DNA normal puede simbolizarse ABCDEFG. Una deleción intersticial podría producir la secuencia ABEFG y una deleción terminal, la secuencia ABCDE.

Normalmente, un gameto que contiene un cromosoma con una deleción se une a un gameto normal para formar un cigoto. El cigoto tiene entonces un cromosoma normal y un homólogo con la deleción. En general, las deleciones visibles al microscopio abarcan muchos genes y las consecuencias de perder esta cantidad de material genético, incluso de un solo miembro del par de cromosomas, pueden ser graves. Tras las tres aneuploidías autosómicas antes descritas, los síndromes de deleciones autosómicas representan el grupo más frecuente de anomalías cromosómicas clínicamente significativas.

Un ejemplo bien conocido de un síndrome de deleción cromosómica es el síndrome del maullido, en referencia al llanto característico del niño. Este llanto se hace menos evidente a medida que el niño crece, lo que dificulta el diagnóstico clínico después de los 2 años de edad. El síndrome del maullido está causado por una deleción del brazo corto distal del cromosoma 5; el cariotipo es 46,XY,del(5p). Presente aproximadamente en 1 de cada 50.000 nacimientos con vida, se caracteriza también por retraso mental (CI medio en torno a 35), microcefalia (cabeza pequeña) y una apariencia facial característica pero no distintiva. Aunque las tasas de mortalidad están elevadas, en la actualidad muchas personas con el síndrome del maullido sobreviven hasta la edad adulta.

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (fig. 6-17), causado por una deleción del brazo corto distal del cromosoma 4, es otro conocido síndrome de deleción. Otras deleciones bien conocidas son las de 18p, 18q y 13q. Con la excepción del síndrome de la deleción 18p, cada uno de estos trastornos es relativamente distintivo y a menudo puede realizarse el diagnóstico antes de la obtención del cariotipo. Las características del síndrome de la deleción 18p son más sutiles y normalmente este trastorno se reconoce cuando se lleva a cabo un análisis cromosómico para evaluar la discapacidad del desarrollo.

Las deleciones cromosómicas observables al microscopio, que pueden ser terminales o intersticiales, suelen afectar a un número bastante grande de genes y producir síndromes reconocibles.

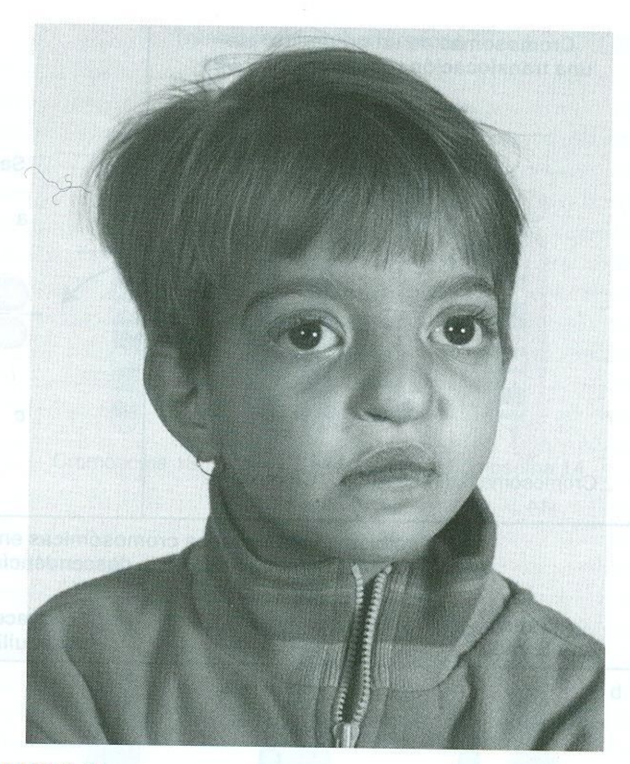


FIGURA 6-17
Niña con síndrome de Wolf-Hirschhorn (46,XX,del[4p]). Obsérvense los ojos muy separados y el labio leporino reparado.

Síndromes de microdeleción

Las deleciones descritas hasta ahora afectan a segmentos relativamente grandes de cromosomas y muchas de ellas fueron descritas antes del desarrollo de las técnicas de bandeo cromosómico. Con la aparición del bandeo de alta resolución, es posible identificar microscópicamente un gran número de deleciones que antes resultaban demasiado pequeñas para su detección. Además, los avances en genética molecular, especialmente la técnica FISH (v. fig. 6-4) y la aparición de grandes cantidades de polimorfismos que se identifican con facilidad, han permitido la detección de deleciones que muchas veces son demasiado pequeñas para ser observadas al microscopio (esto es, <5 Mb).

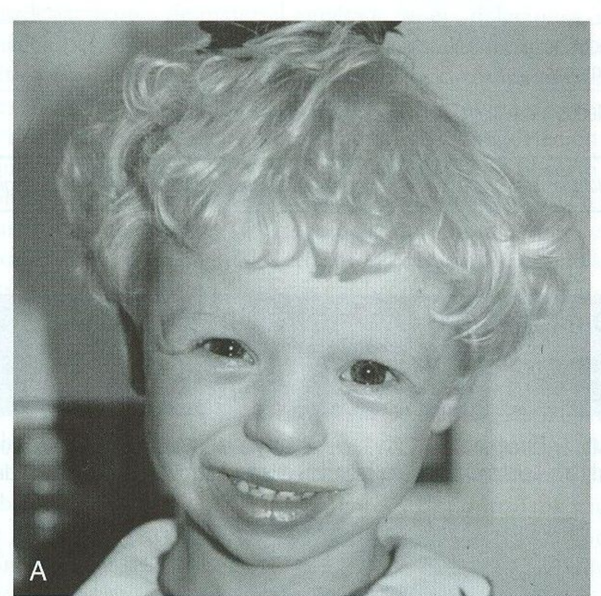
El síndrome de Prader-Willi, un trastorno descrito en el capítulo 5, representa un buen ejemplo de **síndrome de microdeleción**. Aunque este trastorno se describió en la década de 1950*, no fue hasta 1981 que las técnicas avanzadas de bandeo detectaron una pequeña deleción de las bandas cromosómicas 15q11-q13 aproximadamente en el 50% de estos pacientes. Con el uso de las técnicas moleculares, se descubrieron también las deleciones que eran demasiado pequeñas para ser detectadas citogenéticamente. En total, en torno al 70% de los casos de Prader-Willi están causados por microdeleciones de 15q.

Debido al *imprinting*, la herencia de una microdeleción de material del cromosoma 15 paterno produce síndrome de Pra-

*Aunque habitualmente se atribuye a Prader la primera descripción completa del síndrome de Prader-Willi en 1956, John Langdon Down (famoso por el síndrome de Down) publicó una descripción bastante completa del trastorno en 1887.

der-Willi, mientras que una microdeleción del cromosoma 15 procedente de la madre produce síndrome de Angelman, de fenotipo característico (v. cap. 5).

El síndrome de Williams, que se caracteriza por retraso mental, estenosis aórtica supravalvular, múltiples estenosis arteriales pulmonares periféricas, rasgos faciales característicos, malformaciones dentales e hipercalcemia, es otro ejemplo de síndrome de microdeleción (fig. 6-18). Una serie de análisis moleculares han identificado algunos de los genes individuales responsables del fenotipo del síndrome de Williams. El gen que codifica la elastina, *ELN*, por ejemplo, está situado en la región crítica del síndrome de Williams y se expresa en los vasos sanguíneos. La elastina es un componente importante de la pared aórtica (las microfibrillas, que se describieron en el cap. 4 en el contexto de síndrome de Marfan, son otro componente). Las mutaciones o deleciones de la elastina sola provocan estenosis aórtica supravalvular aislada sin las otras manifestaciones del síndrome de Williams. Las deleciones más largas, que abarcan genes adicionales, producen el fenotipo completo del síndrome. Un segundo gen situado en la región crítica, *LIMK*1, codifica una cinasa expresada en el cerebro que puede estar implicada en los defectos de la cognición visuoespacial observados en los pacientes con síndrome de Williams. Así lo respalda la observación de pacientes con deleciones parciales de la región crítica que sólo afectan a los genes *ELN* y *LIMK*1. Estas personas tienen estenosis aórtica supravalvular y deficiencia cognitiva visuoespacial, pero ninguna de las otras manifestaciones del síndrome de Williams.



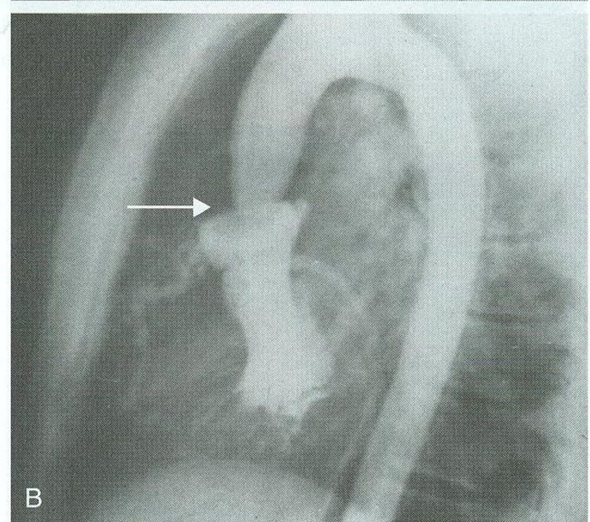


FIGURA 6-18
A, Niña con síndrome de Williams que ilustra los rasgos faciales típicos: frente amplia, fisuras palpebrales cortas, puente nasal bajo, ventanas nasales antevertidas, surco nasolabial largo, mejillas grandes y boca relativamente grande con labios gruesos. **B**, Angiografía que ilustra estenosis aórtica supravalvular (estrechamiento de la aorta ascendente) *(flecha)*.
(Por cortesía del Dr. Mark Keating, Harvard University.)

Con frecuencia el bandeo de alta resolución y las técnicas de genética molecular han permitido especificar con mayor precisión la región cromosómica crítica que debe suprimirse para causar un síndrome determinado. El síndrome de Wolf-Hirschhorn, por ejemplo, puede producirse por la deleción de sólo un segmento telomérico muy pequeño de 4p. En algunos casos pueden situarse con exactitud los genes específicos responsables de síndromes de anomalías cromosómicas. Por ejemplo, las personas con una deleción de 11p pueden presentar una serie de rasgos que incluyen tumor de *W*ilms (un tumor renal), *a*niridia (ausencia de iris), anomalías *g*enitourinarias*, y *r*etraso mental (a veces denominados síndrome WAGR). Los genes responsables del tumor renal y la aniridia se han identificado y clonado. Puesto que el síndrome WAGR implica la deleción de una serie de genes adyacentes, a veces se menciona como ejemplo de **síndrome de genes contiguos**. Además de las microdeleciones, las microduplicaciones pueden producir síndromes de genes contiguos.

Algunos de los síndromes de microdeleción, como los síndromes de Prader-Willi y de Williams, manifiestan deleciones de una región crítica de tamaño muy uniforme (p. ej., 4 Mb para el síndrome de Prader-Willi). Estudios recientes revelan que esto se debe a la presencia de múltiples secuencias repetidas, denominadas **repeticiones de bajo número de copias** (v. cap. 2), en los limites de la deleción. Estas secuencias repetidas favorecen un entrecruzamiento desigual (v. cap. 5), que produce a su vez duplicaciones y deleciones de la región limitada por los elementos repetidos.

En la tabla 6-3 se dan ejemplos adicionales de microdeleciones. Muchos de estos trastornos, incluyendo los síndromes de Prader-Willi, Miller-Dieker, Williams y velocardiofacial (v. comentario clínico 6-3), se diagnostican en la actualidad con las técnicas de FISH o CGH.

Las microdeleciones son un subtipo de deleción cromosómica que sólo puede observarse en cromosomas bandeados o, en algunos casos, mediante métodos genéticos moleculares. Los síndromes causados por la deleción de una serie de genes adyacentes se denominan a veces *síndromes de genes continuos*.

*Dado que los individuos con el síndrome WAGR también tienen gonadoblastomas (tumores gonadales), algunas autoridades creen que la «G» debería aludir a gonadoblastoma y no a anomalías genitourinarias.

TABLA 6-3
Síndromes de microdeleción*

Síndrome	Cuadro clínico	Deleción cromosómica
Prader-Willi	Retraso mental, estatura baja, obesidad, hipotonía, facies característica, pies pequeños	15q11-13
Angelman	Retraso mental, ataxia, risa incontrolada, convulsiones	15q11-13
Langer-Giedion	Facies característica, cabello escaso, exostosis, retraso mental variable	8q24
Miller-Dieker	Lisencefalia, facies característica	17p13.3
Velocardiofacial/DiGeorge	Facies característica, fisura palatina, defectos cardíacos, timo mal desarrollado	22q11
Smith-Magenis	Retraso mental, hiperactividad, rasgos dismórficos, conducta autodestructiva	17p11.2
Williams	Discapacidad del desarrollo, facies característica, estenosis aórtica supravalvular	7q1
Aniridia, tumor de Wilms	Retraso mental, aniridia, predisposición al tumor de Wilms, defectos genitales	11p13
Deleción 1p36	Retraso mental, convulsiones, pérdida auditiva, defectos cardíacos, fallo del crecimiento, rasgos faciales distintivos	1p36
Rubinstein-Taybi	Retraso mental, pulgares gruesos y dedos gordos grandes, rasgos faciales característicos, anomalías de las vértebras y el esternón, estenosis pulmonar	16p13.3
Alagille	Ictericia neonatal, vértebras «en alas de mariposa», estenosis valvular pulmonar, rasgos faciales característicos	20p12

**En la mayoría de estos trastornos, sólo algunos casos están causados por la microdeleción mencionada; otros pueden tener su origen en mutaciones monogénicas en la misma región.*

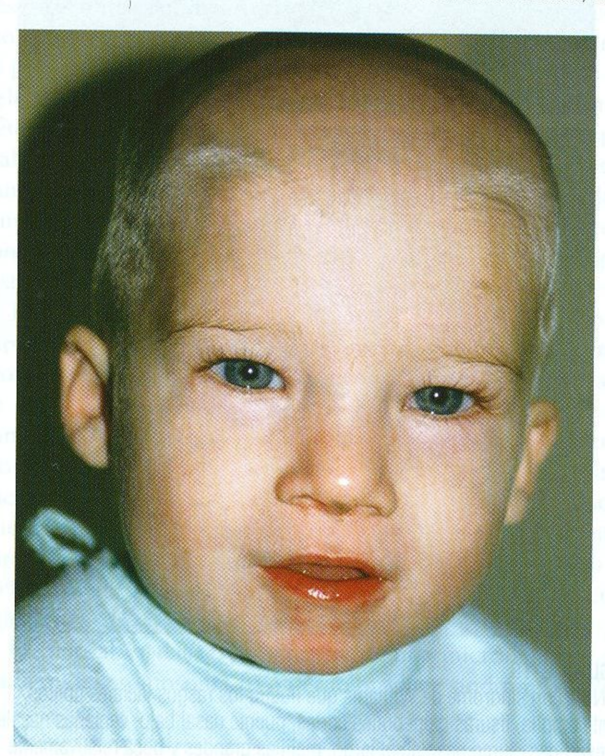


COMENTARIO CLÍNICO 6-3
Secuencia de DiGeorge, síndrome velocardiofacial y microdeleciones del cromosoma 22

La secuencia de DiGeorge* se caracteriza por defectos estructurales o funcionales del timo, defectos cardíacos conotroncales, hipoparatiroidismo (función paratiroidea reducida) e hipocalcemia secundaria (calcio sérico reducido). Este patrón de malformaciones está causado por una alteración de la migración embrionaria de las células de la cresta neural a las estructuras en desarrollo del cuello. En la década de 1980 se observó que varios niños con la secuencia de DiGeorge presentaban una deleción de parte del brazo largo del cromosoma 22, a menudo debida a una translocación desequilibrada entre éste y otro cromosoma. Esto llevó a la hipótesis de que los genes del cromosoma 22 eran responsables de este trastorno.

Con independencia de este trabajo, a finales de la década de 1970 se describió un trastorno denominado síndrome velocardiofacial o síndrome de Shprintzen. Este síndrome cursa con anomalías del paladar (incluyendo fisura palatina), una apariencia facial característica (v. fig.) y, en algunos casos, malformaciones congénitas. Además, estos pacientes experimentan discapacidades del aprendizaje y retraso del desarrollo. Más tarde se descubrió que algunas personas con síndrome velocardiofacial tienen células T disfuncionales (estas células maduran en el timo) y algunas muestran todos los rasgos de la secuencia de DiGeorge. Esto permitió suponer que la secuencia de DiGeorge estaba relacionada de algún modo con el síndrome velocardiofacial.

La similitud entre la secuencia de DiGeorge y el síndrome velocardiofacial llevó a la hipótesis de que ambos trastornos estaban causados por anomalías del cromosoma 22. Los estudios cromosómicos de alta resolución, incluyendo FISH, de pacientes con la secuencia de DiGeorge y pacientes con el síndrome velocardiofacial revelaron pequeñas deleciones del cromosoma 22 en ambos grupos. Estos análisis ayudaron también a estrechar la región crítica que causa ambos trastornos. Aproximadamente entre el 80 y el 90% de los niños con la secuencia de DiGeorge presentan una microdeleción de 3 Mb de la región 22q11.2 y entre el 80 y el 100% de los pacientes con síndrome velocardiofacial muestran la misma microdeleción. Además, del



Rostro de un niño con síndrome de la deleción 22q11. Obsérvense la estrechez y altura de la raíz, así como el puente de la nariz y el surco nasolabial, algo liso. *(Por cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)*

Una **secuencia se define como una serie de alteraciones que se deben en su totalidad a un único defecto primario (en el cap. 15 se hallarán más detalles al respecto). En la secuencia de DiGeorge, el defecto primario es una anomalía de la migración de las células de la cresta neural.*

15 al 20% de las personas con defectos conotroncales aislados tienen esta deleción. Así, la mayoría de las personas con la secuencia de DiGeorge o el síndrome velocardiofacial presentan una microdeleción de 22q11.2 y se describen colectivamente como afectados por el síndrome de la deleción 22q11.2. Con una prevalencia de 1 por cada 3.000 o 4.000 nacimientos con vida, se trata del síndrome de microdeleción humana más habitual.

Alrededor del 90% de las personas con microdeleciones de 22q11.2 carecen de la misma región de 3 Mb, que contiene unos 35 genes. Otro 8% tienen una deleción más pequeña, de 1,5 Mb, situada dentro de la región de 3 Mb. No se han observado diferencias fenotípicas uniformes entre estos dos grupos de pacientes. Tanto la región de 1,5 Mb como la de 3 Mb están flanqueadas por repeticiones de bajo número de copias que se cree favorecen un entrecruzamiento desigual, y por tanto una deleción, en esta región. Uno de los genes situados en la región suprimida, *TBX1*, codifica un factor de transcripción que ayuda a regular la migración de las células de la cresta neural y el desarrollo de las estructuras faciales, el timo, la glándula paratiroidea y el corazón. En modelos murinos, la haploinsuficiencia de *Txb1* produce muchas de las características de la secuencia de DiGeorge y del síndrome velocardiofacial.

Este ejemplo ilustra cómo los estudios citogenéticos pueden demostrar las posibles relaciones biológicas entre los síndromes genéticos. Hay en marcha nuevos estudios para caracterizar los genes individuales de esta región y la manera en que contribuyen a la variación fenotípica observada en la secuencia de DiGeorge y el síndrome velocardiofacial.

Reordenamientos subteloméricos

Las regiones próximas a los telómeros de los cromosomas tienden a presentar una alta densidad génica. En consecuencia, los reordenamientos de material genético (p. ej., deleciones, duplicaciones) de estas regiones suelen provocar enfermedad genética. Se calcula que al menos el 5% de los casos inexplicados de retraso mental se deben a reordenamientos subteloméricos. El más frecuente de estos reordenamientos es una deleción de varios miles de bases del cromosoma 1p36, que se observa en aproximadamente 1 de cada 5.000 nacimientos con vida. Este trastorno, denominado síndrome de la monosomía 1p36, está asociado a retraso mental, retraso del desarrollo, convulsiones, deterioro auditivo, defectos cardíacos, hipotonía y rasgos faciales característicos (fig. 6-19).

Se han designado grupos de sondas para poder llevar a cabo el análisis de los cromosomas en metafase mediante FISH a fin de determinar si ha tenido lugar una deleción o duplicación subtelomérica en un paciente. El uso de la hibridación genómica comparada (CGH, descrita antes) está aumentando para hibridar muestras de DNA de pacientes y de control marcadas de manera diferente con micromatrices que contienen sondas correspondientes a todas las regiones subteloméricas humanas. Si una región subtelomérica está duplicada o suprimida, el DNA del paciente mostrará una hibridación excesiva o deficiente con la sonda correspondiente a esa región.

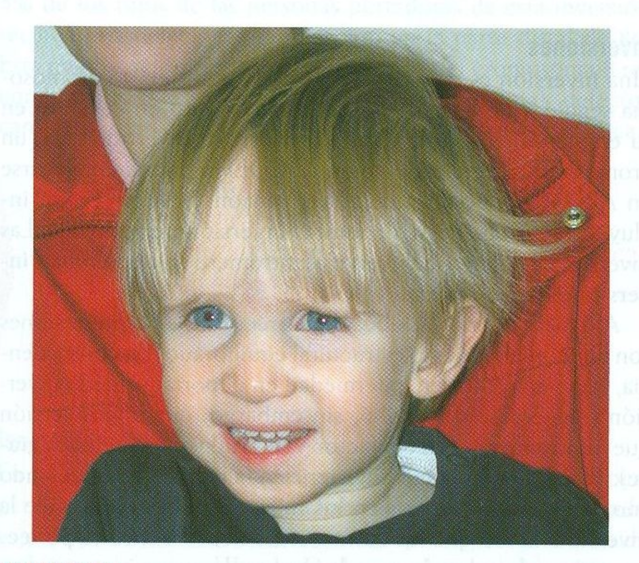


FIGURA 6-19
Rostro de un niño pequeño con síndrome de la deleción 1q36. Obsérvense las cejas horizontales, los ojos hundidos, la amplia raíz nasal y la barbilla apuntada.

Los reordenamientos subteloméricos consisten en deleciones o duplicaciones de DNA en las regiones con abundancia de genes próximas a los telómeros. Pueden detectarse mediante la hibridación de sondas FISH designadas específicamente con cromosomas en metafase o mediante la hibridación genómica comparada de DNA del paciente y de control con micromatrices con sondas subteloméricas.

Disomía uniparental

Como se ha comentado antes, en torno al 70% de los casos de Prader-Willi están causados por microdeleciones. La mayoría de los casos restantes se deben a disomía uniparental (*di* = «dos»), un trastorno en el cual un progenitor ha aportado dos copias de un cromosoma y el otro ninguna (fig. 6-20). Si el progenitor ha aportado dos copias de un homólogo, el trastorno se denomina **isodisomía**. Si el progenitor ha aportado una copia de cada homólogo, se denomina **heterodisomía**. La isodisomía o heterodisomía de un cromosoma *imprinting* puede causar enfermedades como el síndrome de Prader-Willi (esto es, la herencia de dos copias de la madre y ninguna del padre significa que el hijo no recibe genes paternos en la región sellada; v. cap. 5). La isodisomía puede provocar enfermedad autosómica recesiva en el hijo de un progenitor heterocigótico si éste aporta dos copias del cromosoma homólogo que contiene la mutación causante de enfermedad (v. fig. 6-20). El primer caso documentado de disomía uniparental en un humano se observó en una persona con fibrosis quística cuyo progenitor portador heterocigótico había transmitido dos copias del cromosoma 7 que contenía un gen *CFTR* mutado, mientras que el otro progenitor no había transmitido ninguna copia de este cromosoma.

La disomía uniparental puede producirse de varias maneras. Una concepción trisómica puede perder uno de los cromosomas extra y producir un embrión con dos copias del cromosoma aportado por un progenitor. La disomía puede deberse también a la unión de un gameto con dos copias de un cromosoma específico con un gameto que no tiene copias de ese cromosoma (v. fig. 6-20). En el embrión inicial, las células con disomía uniparental pueden tener su origen en errores mitóticos tales como pérdida cromosómica con duplicación posterior del cromosoma homólogo. Además de los síndromes de Prader-Willi y Angelman y de la fibrosis quística, se ha observado disomía uniparental en casos de síndrome de Russell-Silver, hemofilia A (v. cap. 5) y síndrome de Beckwith-Wiedemann (v. caps. 5 y 15).

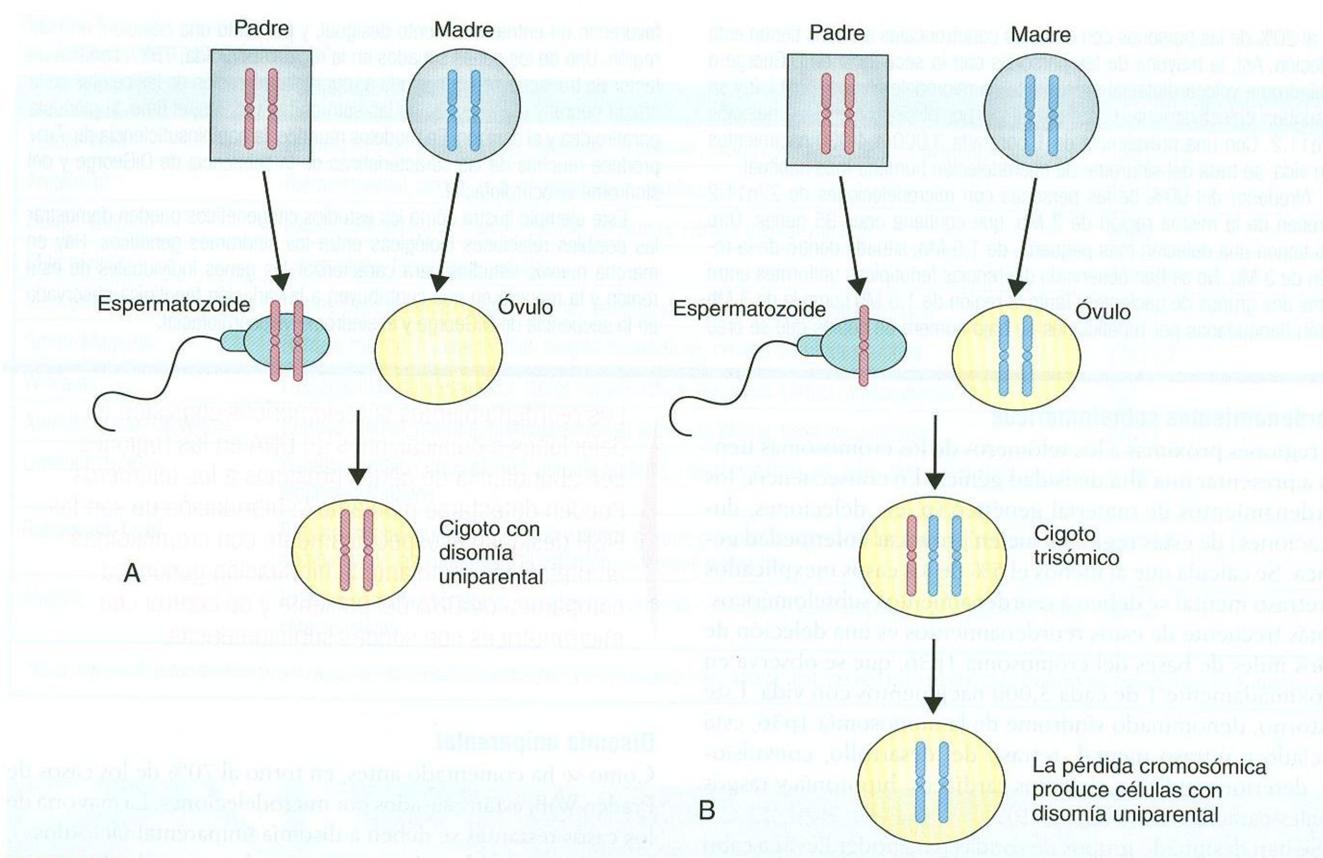


FIGURA 6-20
Dos mecanismos que pueden producir disomía uniparental. **A**, La no disyunción paterna produce un espermatozoide con dos copias de un cromosoma específico y la no disyunción maternal produce un óvulo si ninguna copia del mismo cromosoma. El cigoto resultante tiene dos copias del cromosoma del padre y ninguna del de la madre (en este ejemplo el padre aporta los dos cromosomas, pero también es posible que lo haga la madre). **B**, La no disyunción (en la madre, en este ejemplo) resulta en un cigoto trisómico. La pérdida del cromosoma paterno durante la mitosis produce células embrionarias con dos copias del cromosoma de la madre.

Duplicaciones

Puede observarse trisomía parcial, o **duplicación**, de material genético en los hijos de personas portadoras de una translocación recíproca. Las duplicaciones también pueden estar causadas por el entrecruzamiento desigual durante la meiosis, tal como se describe para los loci de la visión del color ligados al cromosoma X (v. cap. 5) y para la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (v. cap. 3). Las duplicaciones tienden a producir consecuencias menos graves que las deleciones, lo que ilustra de nuevo el principio de que la pérdida de material genético es más seria que un exceso del mismo.

> Las duplicaciones pueden deberse a un entrecruzamiento desigual o producirse en los hijos de portadores de translocaciones recíprocas. En general, las duplicaciones producen consecuencias menos graves que las deleciones de la misma región.

Cromosomas anulares

En ocasiones se producen deleciones en las dos puntas de un cromosoma. Posteriormente los extremos cromosómicos restantes pueden fusionarse, formando un **cromosoma anular** (fig. 6-21). El cariotipo de una mujer con un cromosoma X anular es 46,X,r(X). Si el cromosoma anular incluye un centrómero, a menudo puede experimentar división celular, pero su estructura puede crear dificultades. Con frecuencia los cromosomas anulares se pierden, produciendo monosomía para el cromosoma al menos en algunas células (esto es, puede observarse mosaicismo para el cromosoma anular). Se han descrito cromosomas anulares al menos en un caso para cada uno de los autosomas humanos.

Inversiones

Una **inversión** es el resultado de dos roturas en un cromosoma seguidas de la reinserción del fragmento en cuestión en su emplazamiento original pero en orden invertido. Así, un cromosoma simbolizado como ABCDEFG podría convertirse en ABEDCFG después de una inversión. Si la inversión incluye el centrómero, se denomina **inversión pericéntrica**. Las inversiones que no incluyen el centrómero se denominan **inversiones paracéntricas**.

Al igual que las translocaciones recíprocas, las inversiones son un reordenamiento estructural equilibrado. En consecuencia, rara vez producen enfermedad en el portador de la inversión (recuérdese del cap. 5, sin embargo, que una inversión que interrumpe el gen del factor VIII produce hemofilia A grave). No obstante, puede interferir en la meiosis, produciendo anomalías cromosómicas en los hijos de los portadores de la inversión. Dado que los cromosomas deben alinearse perfectamente ordenados durante la profase I, un cromosoma con una inversión debe formar un asa para alinearse con su homólogo normal (fig. 6-22). El entrecruzamiento con esta asa

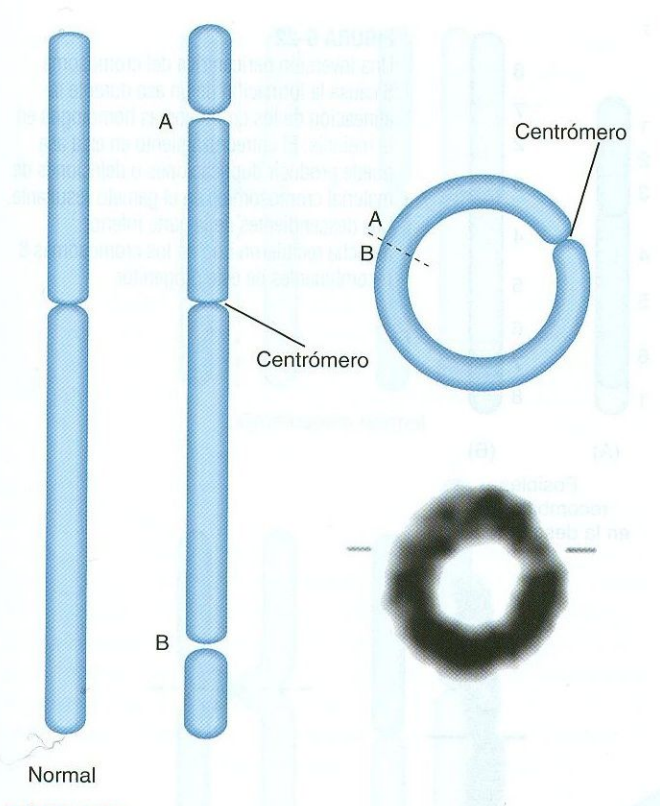


FIGURA 6-21
Pueden perderse las dos puntas del cromosoma, dejando dos extremos desiguales que se unen entre sí formando un cromosoma anular. Aquí se muestra un cromosoma 12 anular.

puede causar duplicaciones o deleciones en los cromosomas de las células hijas. Así, los hijos de las personas portadoras de inversiones presentan con frecuencia deleciones o duplicaciones cromosómicas. Se estima que en torno a 1 de cada 1.000 personas es portadora de una inversión y por tanto tiene riesgo de producir gametos con duplicaciones o deleciones.

En la figura 6-22 se da un ejemplo de inversión pericéntrica en el cromosoma 8 (46,XX,inv[8]). Aproximadamente el 5% de los hijos de las personas portadoras de esta inversión reciben una deleción o duplicación en la parte distal de 8q. Esta combinación resulta en el síndrome del cromosoma 8 recombinante, que se caracteriza por retraso mental, defectos cardíacos, convulsiones y una apariencia facial característica.

Las inversiones cromosómicas son anomalías estructurales relativamente frecuentes y pueden ser pericéntricas (que incluyen el centrómero) o paracéntricas (que no incluyen el centrómero). Los progenitores con inversiones suelen presentar un fenotipo normal, pero pueden tener hijos con deleciones o duplicaciones.

Isocromosomas

En ocasiones un cromosoma se divide a lo largo del eje perpendicular a su eje de división habitual (fig. 6-23). El resultado es un **isocromosoma**, un cromosoma que tiene dos copias de un brazo y ninguna del otro. Dado que el material genético se ve alterado sustancialmente, los isocromosomas de la mayoría de los autosomas son mortales. La mayoría de los isocromosomas observados en nacimientos con vida afectan al cromosoma X y los bebés con el isocromosoma Xq (46,X,i[Xq]) suelen manifestar los rasgos del síndrome de Turner. El isocromosoma 18q, que produce una copia extra del brazo largo del cromosoma 18, se ha observado en niños con el síndrome de Edwards. Aunque la mayoría de los isocromosomas parecen estar formados por una división defectuosa, también pueden tener su origen en translocaciones Robertsonianas de cromosomas acrocéntricos homólogos (p. ej., en una translocación Robertsoniana de los dos brazos largos del cromosoma 21).

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS Y FENOTIPOS CLÍNICOS

Tal como hemos visto antes, la mayoría de las aberraciones autosómicas inducen patrones uniformes de malformaciones múltiples, anomalías menores y fenotipos con grados variables de retraso del desarrollo. Aunque normalmente los rasgos individuales son inespecíficos (p. ej., pueden observarse pliegues palmares tanto en el síndrome de Down como en la trisomía 18), el patrón general de los rasgos suele ser lo bastante distintivo para permitir un diagnóstico clínico. Esto es especialmente cierto en los síndromes cromosómicos más conocidos: el síndrome de Down, el síndrome de Edwards, el síndrome de Patau y el síndrome de Turner. No obstante, existe una variabilidad fenotípica considerable incluso en estos síndromes. Ningún paciente presenta todos los rasgos; la mayoría de las malformaciones congénitas (p. ej., defectos cardíacos) sólo se dan en algunos individuos afectados. Esta variabilidad fenotípica, y el potencial de diagnóstico erróneo que conlleva, ponen de relieve la necesidad de pedir un cariotipo siempre que el cuadro clínico indique una anomalía cromosómica.

Normalmente se ignora la base biológica de la variabilidad fenotípica, aunque están saliendo a la luz mecanismos como el mosaicismo, que con frecuencia provoca una expresión más leve. La base de la expresión variable de los síndromes cromosómicos se comprenderá mejor cuando se identifiquen y caractericen los genes individuales que intervienen en estas anomalías.

A pesar de la variabilidad de los síndromes cromosómicos, es posible realizar algunas generalizaciones:

- La mayoría de las anomalías cromosómicas (especialmente las que afectan a los autosomas) están asociadas a retraso del desarrollo en los niños y retraso mental en las personas de edad más avanzada. Esto es reflejo del hecho de que un gran número de genes humanos (quizá una tercera parte del total o más) participan en el desarrollo del sistema nervioso central. Por tanto, una anomalía cromosómica, que normalmente puede afectar a centenares de genes, tiene muchas probabilidades de implicar genes que afectan al desarrollo del sistema nervioso.
- La mayoría de los síndromes cromosómicos cursan con alteraciones de la morfogénesis facial que producen rasgos faciales característicos. Por este motivo, muchas veces el paciente muestra mayor parecido con otras personas con el mismo trastorno que con los miembros de su propia familia. Habitualmente los rasgos faciales y las anomalías menores de la cabeza y las extremidades constituyen los mejores indicios del diagnóstico (v. cap. 15).
- El retraso del crecimiento (estatura baja o poco aumento de peso en la lactancia) es frecuente en los síndromes autosómicos.

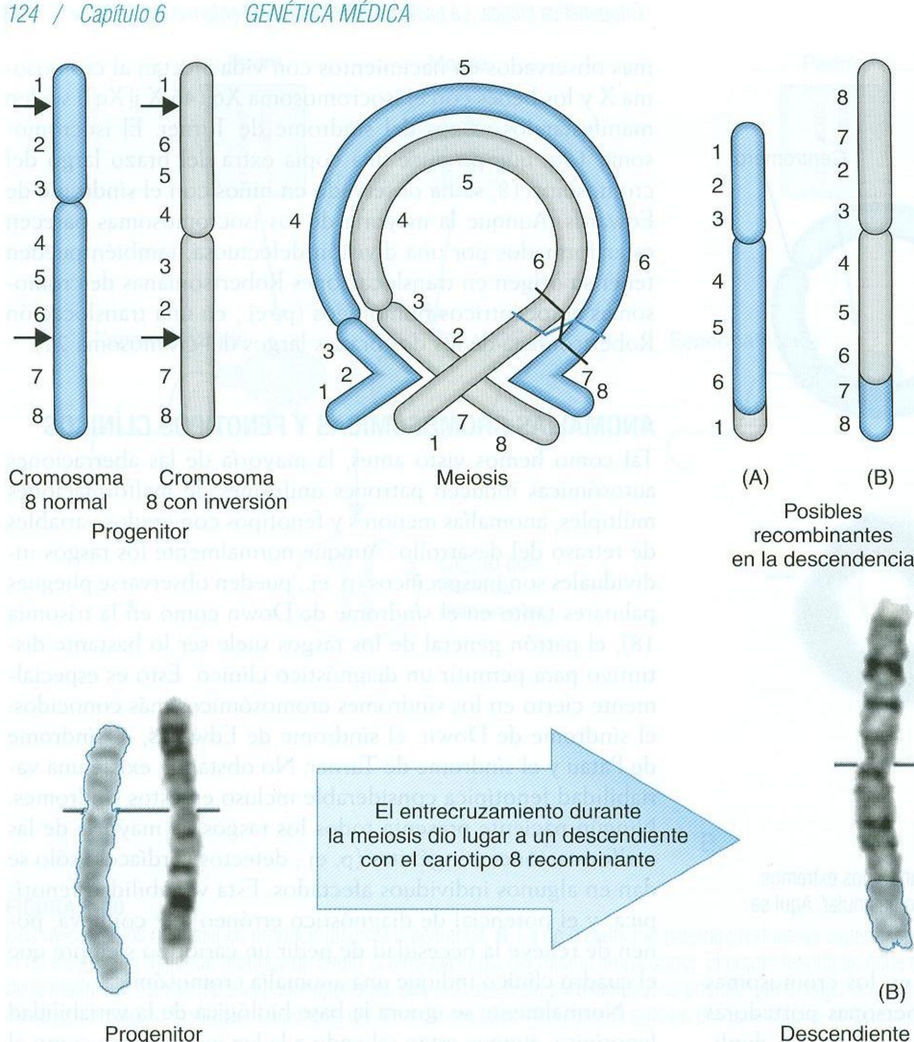


FIGURA 6-22
Una inversión pericéntrica del cromosoma 8 causa la formación de un asa durante la alineación de los cromosomas homólogos en la meiosis. El entrecruzamiento en esta asa puede producir duplicaciones o deleciones de material cromosómico en el gameto resultante. Los descendientes de la parte inferior derecha recibieron uno de los cromosomas 8 recombinantes de este progenitor.

- Las malformaciones congénitas, especialmente los defectos cardíacos congénitos, se dan con mayor frecuencia en la mayoría de los trastornos cromosómicos autosómicos. Estos defectos aparecen en patrones específicos. Por ejemplo, los canales AV y las CIV son frecuentes en los niños con síndrome de Down. Otros defectos cardíacos congénitos, como la coartación aórtica o el ventrículo izquierdo hipoplásico (subdesarrollado), rara vez están presentes en estos niños, pero pueden observarse en los afectados por el síndrome de Turner.

Las indicaciones clínicas más comunes para el análisis cromosómico son un recién nacido con múltiples malformaciones congénitas o un niño con retraso del desarrollo. En el cuadro 6-1 se da un resumen de las situaciones clínicas en las que debe considerarse una evaluación cromosómica.

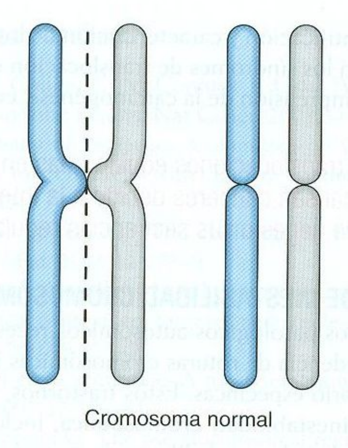
Las anomalías cromosómicas normalmente provocan retraso del desarrollo, retraso mental, rasgos faciales característicos y diversos tipos de malformaciones congénitas. A pesar de cierta coincidencia de las características fenotípicas, muchas anomalías cromosómicas pueden reconocerse mediante la exploración clínica.

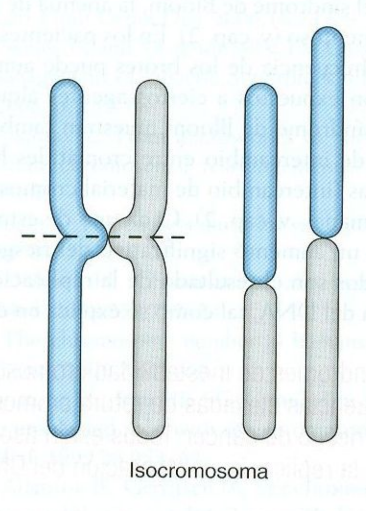
CITOGENÉTICA DEL CÁNCER

La mayoría de los síndromes de anomalías cromosómicas descritos hasta ahora están causados por errores que se producen en el proceso meiótico que desemboca en la formación del gameto. Los reordenamientos cromosómicos también pueden tener lugar en las células somáticas; son los responsables de

CUADRO 6-1
Indicaciones para la realización de un análisis cromosómico

- Personas con presunto síndrome cromosómico reconocible (p. ej., síndrome de Down).
- Personas con un patrón irreconocible de dos o más malformaciones.
- Personas con genitales ambiguos.
- Retraso mental o del desarrollo en niños con múltiples anomalías físicas.
- Progenitores e hijos de personas con translocaciones cromosómicas, deleciones o duplicaciones.
- Mortinatos con malformación o sin una razón reconocible para la muerte fetal.
- Mujeres con estatura baja proporcionada y amenorrea primaria.
- Varones con testículos pequeños o ginecomastia significativa.





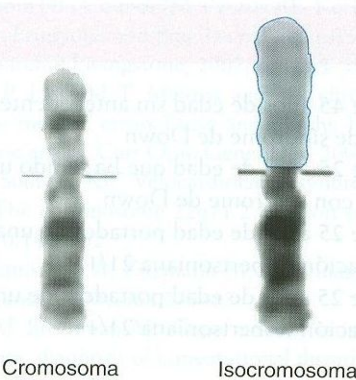


FIGURA 6-23
Arriba, División cromosómica normal. *Centro,* Cuando un cromosoma se divide a lo largo de un eje perpendicular al eje de división normal se forma un isocromosoma. Esto produce un cromosoma con sólo los brazos cortos y otro con sólo los brazos largos. *Abajo,* Comparación de un cromosoma X normal con un isocromosoma de Xq.

un número importante de cánceres en humanos. El primero que fue reconocido era una alteración cromosómica presente de manera uniforme en los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). Incialmente, se propuso que la alteración cromosómica era una delación del brazo largo del cromosoma 21 o el cromosoma 22. Con la aparición posterior de las técnicas de bandeo cromosómico, se identificó que la anomalía era una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. El **cromosoma de Filadelfia**, como se conoce comúnmente esta translocación, consiste en una translocación de la mayor parte del cromosoma 22 en el brazo largo del cromosoma 9. A su vez, una pequeña parte distal de 9q está translocada en el cromosoma 22. El efecto neto es un cromosoma 22 más pequeño, lo que explica por qué en un primer momento se creyó que el cromosoma de Filadelfia era una deleción. Esta translocación (fig. 6-24) está presente en la mayoría de los casos de LMC.

Mucho se ha descubierto de los efectos de esta translocación aislando los genes situados cerca de los **puntos de rotura** de la misma (esto es, los sitios de los cromosomas donde se producen las roturas precedentes a la translocación). Un **protooncogén** (v. cap. 11) denominado *ABL* se desplaza de su posición normal en 9q a 22q. Esto altera el producto génico de *ABL*, causando un aumento de la actividad de la tirosincinasa, lo que provoca cáncer en las células hematopoyéticas (esto es, las células que forman células sanguíneas como los linfocitos). Se han desarrollado fármacos para inhibir la tirosincinasa codificada por este gen, lo que ofrece un tratamiento mucho más eficaz para la LMC.

Un segundo ejemplo de translocación que produce cáncer es el linfoma de Burkitt, un tumor mandibular infantil. En este caso, una translocación recíproca que afecta a los cromosomas 8 y 14 traslada el protooncogén *MYC* de 8q24 a 14q32, cerca de los loci de la cadena pesada de inmunoglobulina (v. cap. 9). Entonces las secuencias de regulación de la transcripción situadas cerca de los genes de la inmunoglobulina activan *MYC*, causando la formación de cánceres.

Se han observado más de 100 reordenamientos diferentes, que afectan a casi todos los cromosomas, en más de 40 tipos distintos de cáncer. Algunos de ellos se resumen en la tabla 6-4. Un número creciente de estas translocaciones se identifican mediante cariotipos espectrales. En algunos casos, la identifica-

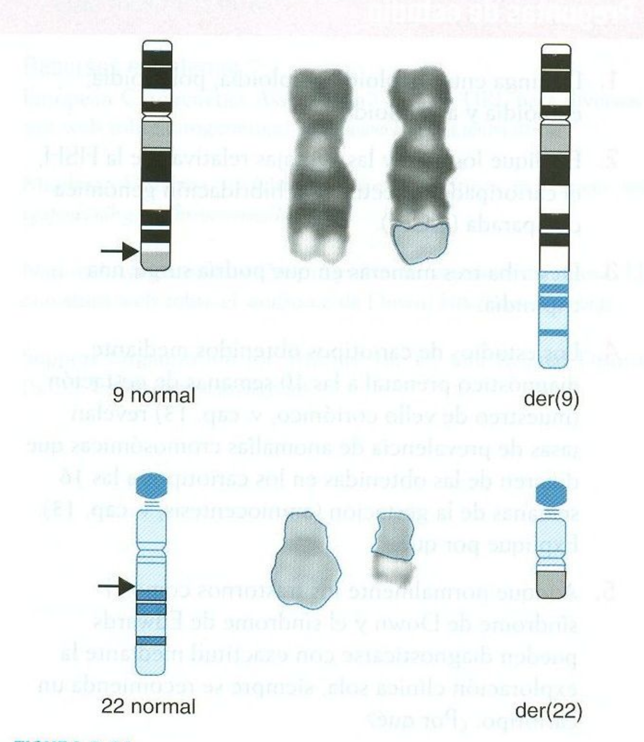


FIGURA 6-24
Translocación recíproca entre el cromosoma 22 y el brazo largo del cromosoma 9 (cromosoma de Filadelfia). La presencia de esta translocación en las células hematopoyéticas puede causar leucemia mieloide crónica.

TABLA 6-4
Alteraciones citogenéticas específicas observadas en determinadas leucemias y tumores sólidos

Tipo	Aberración cromosómica más frecuente
Leucemias	
Leucemia mieloide crónica	t(9;22)(q34;q11)
Leucemia mieloblástica aguda	t(8;21)(q22;q22)
Leucemia promielocítica aguda	t(15;17)(q22;q11-12)
Leucemia mieloide aguda	+8,-7,-5,del(5q),del(20q)
Leucemia linfocítica aguda	t(12;21)(p13;q22)
Tumores sólidos	
Linfoma de Burkitt	t(8;14)(9q24;q32)
Sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12)
Meningioma	Monosomía 22
Retinoblastoma	del(13)(q14)
Tumor de Wilms	del(11)(p13)
Neuroblastoma	Amplificación de *N-MYC*
Cáncer de mama	Amplificación de *HER2/NEU*

ción del reordenamiento cromosómico conduce a un pronóstico más exacto y a un mejor tratamiento. Por este motivo la evaluación citogenética de las células de la médula ósea de los pacientes con leucemia es una parte rutinaria del diagnóstico.



Además, la identificación y caracterización de los genes que están alterados en los síndromes de translocación están llevando a una mejor comprensión de la carcinogénesis en general.

A veces las translocaciones equilibradas en células somáticas causan cánceres debido a la interrupción o alteración de genes o sus secuencias reguladoras.

SÍNDROMES DE INESTABILIDAD CROMOSÓMICA

Varios trastornos patológicos autosómicos recesivos muestran una mayor incidencia de roturas cromosómicas bajo condiciones de laboratorio específicas. Estos trastornos, denominados, **síndromes de inestabilidad cromosómica,** incluyen la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y el xeroderma pigmentoso (v. cap. 2). En los pacientes con anemia de Fanconi, la frecuencia de los brotes puede aumentar si los cromosomas son expuestos a ciertos agentes alquilantes. Los pacientes con síndrome de Bloom muestran también una mayor incidencia de intercambio entre cromátides hermanas de células somáticas (intercambio de material cromosómico entre cromátides hermanas; v. cap. 2). Cada uno de estos síndromes está asociado a un aumento significativo del riesgo de cáncer. Se cree que todos son el resultado de la replicación o reparación defectuosa del DNA, tal como se explica en el capítulo 2.

Todos los síndromes de inestabilidad cromosómica cursan frecuencias elevadas de rotura cromosómica y un mayor riesgo de cáncer. Todos están asociados a defectos de la replicación o reparación del DNA.

Preguntas de estudio

1. Distinga entre haploidía, diploidía, poliploidía, euploidía y aneuploidía.
2. Explique los usos y las ventajas relativas de la FISH, el cariotipado espectral y la hibridación genómica comparada (CGH).
3. Describa tres maneras en que podría surgir una triploidía.
4. Los estudios de cariotipos obtenidos mediante diagnóstico prenatal a las 10 semanas de gestación (muestreo de vello coriónico; v. cap. 13) revelan tasas de prevalencia de anomalías cromosómicas que difieren de las obtenidas en los cariotipos a las 16 semanas de la gestación (amniocentesis; v. cap. 13). Explique por qué.
5. Aunque normalmente los trastornos como el síndrome de Down y el síndrome de Edwards pueden diagnosticarse con exactitud mediante la exploración clínica sola, siempre se recomienda un cariotipo. ¿Por qué?
6. Clasifique los siguientes individuos, de menor a mayor, según el riesgo de tener un hijo con síndrome de Down:
   - mujer de 45 años de edad sin antecedentes familiares previos de síndrome de Down.
   - mujer de 25 años de edad que ha tenido un hijo anterior con síndrome de Down.
   - varón de 25 años de edad portador de una translocación Robertsoniana 21/14.
   - mujer de 25 años de edad portadora de una translocación Robertsoniana 21/14.
7. Se han observado mujeres con el cariotipo 49,XXXXX. Explique cómo pudo originarse este cariotipo.
8. Un varón con hemofilia A y una mujer normal tienen un hijo con síndrome de Turner (45,X). El niño presenta una actividad normal del factor VIII. ¿En qué progenitor se produjo el error meiótico?
9. Un laboratorio de citogenética halla un cariotipo de 46,XY,del(8)(p11) en un paciente y un cariotipo de 46,XY,dup(8)(p11) en otro. Basándose exclusivamente en esta información, ¿en qué paciente es de esperar una afectación más grave?
10. ¿Por qué provocan cáncer a veces las translocaciones en las células somáticas?

Bibliografía recomendada

Albertson DG, Collins C, McCormick F, Gray JW. Chromosome aberrations in solid tumors. Nat Genet. 2003;34:369–76.

American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics. 2001;107:442–9.

Antonarakis SE, Epstein CJ. The challenge of Down syndrome. Trends Mol Med. 2006;12:473–9.

Aradhya S, Cherry AM. Array-based comparative genomic hybridization. Clinical contexts for targeted and whole-genome designs. Genet Med. 2007;9:553–9.

Battaglia A. Del 1p36 syndrome: A newly emerging clinical entity. Brain Dev. 2005;27:358–61.

Blaschke RJ, Rappold G. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. Curr Opin Genet Dev. 2006;16:233–9.

Carey JC. Trisomy 18 and 13 syndromes. En: Cassidy SB, Allanson JE eds. Management of Genetic Syndromes. Hoboken, NJ: Wiley-Liss; 2005, p. 555–68.

Emanuel BS, Saitta SC. From microscopes to microarrays. Dissecting recurrent chromosomal rearrangements. Nat Rev Genet. 2007;8:869–83.

Fleming A, Vilain E. The endless quest for sex determination genes. Clin Genet. 2005;67:15–25.

Frohling S, Dohner H. Chromosomal abnormalities in cancer. N Engl J Med. 2008;359:722–34.

Gartler SM. The chromosome number in humans. A brief history. Nat Rev Genet. 2006;7:655–60.

Gotz MJ, Johnstone EC, Ratcliffe SG. Criminality and antisocial behaviour in unselected men with sex chromosome abnormalities. Psychol Med. 1999;29:953–62.

Graham GE, Allanson JE. Gerritsen JA. Sex chromosome abnormalities. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 5.ª ed. Londres: Churchill Livingstone; 2007, p. 1038–57.

Hall H, Hunt P, Hassold T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: How meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. Curr Opin Genet Dev. 2006;16:323–9.

Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: The chromosome 22q11.2 deletion syndromes. Lancet. 2007;370:1443–52.

Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. Lancet. 2004;364:273–83.

Lee C, Iafrate AJ, Brothman AR. Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. Nat Genet. 2007;39 Supp 7:S48–54.

Loscalzo ML. Turner syndrome. Pediatr Rev. 2008;29:219–27.

Patterson D, Costa AC. Down syndrome and genetics—a case of linked histories. Nat Rev Genet. 2005;6:137–47.

Pober BR, Morris CA. Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams–Beuren syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2007;145:280–90.

Robinson WP. Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences. Bioessays. 2000;22:452–9.

Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. Lancet. 2003;361:1281–9.

Schinzel A. Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations. Berlín: Walter de Gruyter. 2001.

Shaffer LG. En : Shaffer LG, Tommerup N eds. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature; . Basilea: S. Karger: 2005.

Speicher MR, Carter NP. The new cytogenetics. Blurring the boundaries with molecular biology. Nat Rev Genet. 2005;6:782–92.

Spinner NB, Saitta SC, Emanuel BS. Deletions and other structural abnormalities of the autosomes. En : Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 5.ª ed. Londres: Churchill Livingstone; 2007, p. 1058–82.

Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. Curr Opin Genet Dev. 2007;17:182–92.

Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. N Engl J Med. 2004;351:1227–38.

Tolmie JL, MacFayden U. Clinical genetics of common autosomal trisomies. En : Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR; eds. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 5.ª ed. Londres: Churchill Livingstone; 2007. p. 1015–37.

Wattendorf DJ, Muenke M. Klinefelter syndrome. Am Fam Physician. 2005;72:2259–62.

Recursos en Internet

European Cytogenetics Association (serie de URL para diversos sitios web sobre citogenética) *http://www.biologia.uniba.it/eca/*

Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer *http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman*

National Association for Down Syndrome (contiene numerosas URL con sitios web sobre el síndrome de Down) *http://www.nads.org/*

Support Organization for Trisomy 18, 13, and Related Disorders (S.O.F.T.) *http://www.trisomy.org/*

Capítulo 7

GENÉTICA BIOQUÍMICA: TRASTORNOS DEL METABOLISMO

Cada uno de nosotros está compuesto de un gran número de moléculas complejas ordenadas jerárquicamente en el espacio para formar células, tejidos, órganos y, en última instancia, un ser humano completo. Estas moléculas están construidas a partir de elementos individuales que pueden sintetizarse de manera endógena u obtenerse del entorno. Una vez creadas, las moléculas no son estáticas. En realidad, se sintetizan, degradan, excretan y a veces reciclan de manera continua en una danza metabólica estrictamente coreografiada.

Cada proceso metabólico consiste de una secuencia de pasos catalíticos en los que intervienen enzimas codificadas por genes. Normalmente, estos genes se replican con una gran fidelidad y los sistemas siguen funcionando eficazmente generación tras generación. En ocasiones, las mutaciones reducen la eficacia de las enzimas codificadas hasta un punto en el que no puede producirse un metabolismo normal. Estas variantes del metabolismo fueron reconocidas por sir Archibald Garrod a principios del siglo XX, basándose en parte en sus estudios de la alcaptonuria. Garrod advirtió que estas variantes ilustraban «individualidades químicas» y llamó a estos trastornos «errores innatos del metabolismo», sentando así las bases de la genética bioquímica contemporánea.

La alcaptonuria es un trastorno infrecuente en el que el ácido homogentísico (HGA), un metabolito intermedio del metabolismo de la fenilalanina y la tirosina (fig. 7-1), se excreta en grandes cantidades en la orina, provocando su oscurecimiento. Por este motivo la denominación clásica de la alcaptonuria es «enfermedad de la orina negra». Además, un producto de la oxidación del HGA se deposita directamente en los tejidos conectivos, lo que resulta en pigmentación anormal y artritis debilitante.

Garrod propuso en 1902 que la alcaptonuria estaba causada por una deficiencia de la enzima que normalmente parte el anillo aromático del HGA. Cincuenta años después, se determinó que la alcaptonuria tiene su origen en un fallo de la síntesis de la homogentitasa 1,2-dioxigenasa (HGO). No obstante, hasta 1996, los científicos no identificaron el gen que está alterado en la alcaptonuria, basándose en la homología con un gen que codifica la enzima HGO aislado a partir de una especie de hongo. La región codificante de *HGO* comprende 14 exones distribuidos en 60 kb de DNA. Muchas de las mutaciones identificadas en *HGO* codifican proteínas que no muestran actividad de la HGO cuando se expresan *in vitro*. Esto indica que la alcaptonuria está causada por una mutación de pérdida de función, lo que confirma la hipótesis planteada por Garrod hace más de un siglo.

Casi todos los procesos bioquímicos del metabolismo humano están catalizados por enzimas. Las variaciones de la actividad enzimática en los humanos son frecuentes y una minoría de estas variantes causan enfermedad. Estos conceptos fueron introducidos por Archibald Garrod y ejemplificados por sus estudios de la alcaptonuria.

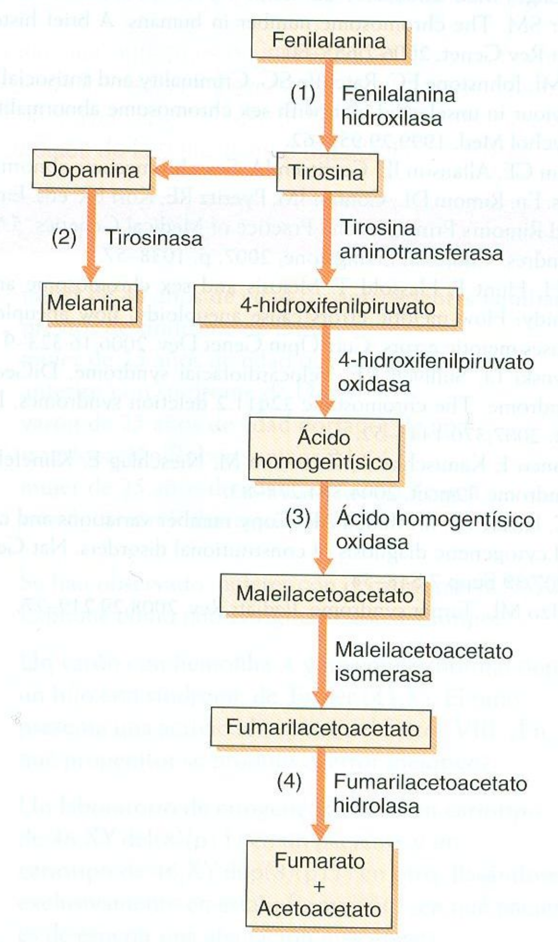


FIGURA 7-1
Vía principal del metabolismo de la fenilalanina. Diferentes defectos enzimáticos de esta vía causan PKU clásica *(1)*, albinismo oculocutáneo tirosinasa negativo *(2)*, alcaptonuria *(3)* y tirosinemias *(4)*.

VARIANTES DEL METABOLISMO

Prevalencia de la enfermedad metabólica

Hasta la fecha se han descrito cientos de errores innatos del metabolismo diferentes, y la mayoría son infrecuentes. En conjunto, sin embargo, los trastornos metabólicos representan un porcentaje sustancial de la morbimortalidad directamente atribuible a enfermedad genética (tabla 7-1). Mediante un cálculo conservador, un estudio situó la incidencia de los trastornos metabólicos aproximadamente en 1 de cada 2.500 nacimientos o el 10% de las enfermedades monogénicas de los niños. Además, estamos empezando a comprender que los diferentes alelos de los genes que codifican enzimas pueden alterar el riesgo de sufrir numerosas enfermedades comunes como la diabetes, la cardiopatía, el ictus y el cáncer.

El diagnóstico de un trastorno metabólico puede ser complicado (comentario clínico 7-1); así, la morbilidad asociada a los defectos metabólicos probablemente está infraestimada. En la década de 1970 se diagnosticó en muchos niños una encefalopatía metabólica aguda y con frecuencia mortal denominada síndrome de Reye. En las décadas posteriores descubrimos que algunos niños con una encefalopatía indistinguible del síndrome de Reye tenían un defecto del ciclo de la urea que producía hiperamonemia (concentraciones elevadas de amoníaco circulante) y muerte. El reconocimiento del síndro-

TABLA 7-1
Trastornos del metabolismo

Nombre	Prevalencia	Producto génico mutante	Ubicación cromosómica
Trastornos de los carbohidratos			
Galactosemia clásica	1/35.000-1/60.000	Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa	9p13
Intolerancia a la fructosa hereditaria	1/20.000	Fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa	9q13-q32
Fructosuria	~1/100.000	Fructocinasa	2p23
Hipolactasia (adulta)	Frecuente	Lactasa	2q21
Diabetes mellitus de tipo 1	1/400 (europeos)	Múltiples	Poligénica
Diabetes mellitus de tipo 2	1/20	Múltiples	Poligénica
Diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY)	~1/400	Múltiples	Múltiples loci
Trastornos de los aminoácidos			
Fenilcetonuria	1/10.000	Fenilalanina hidroxilasa	12q24
Tirosinemia (tipo 1)	1/100.000	Fumarilacetoacetato hidrolasa	15q23-25
Enfermedad del jarabe de arce	1/180.000	Deshidrogenasa de cetoácidos α de cadenas ramificadas (múltiples subunidades)	Múltiples loci
Alcaptonuria	1/250.000	Oxidasa del ácido homogentísico	3q2
Homocistinuria	1/340.000	Cistationina sintasa β	21q2
Albinismo oculocutáneo	1/35.000	Tirosinasa	11q
Cistinosis	1/100.000	CTNS	17p13
Cistinuria	1/7.000	SLC3A1 (tipo 1)	2p
		SLC7A9 (tipos II y III)	19q13
Trastornos de los lípidos			
MCAD	1/20.000	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	1p31
LCAD	Rara	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	2q34-q35
SLO	1/10.000	Δ7-esterol reductasa	11q12-q13
Trastornos de los ácidos orgánicos			
Acidemia metilmalónica	1/20.000	Metilmalonil-CoA mutasa	6p
Acidemia propiónica	Rara	Propionil-CoA carboxilasa	13q32; 3q
Defectos del ciclo de la urea			
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	1/70.000-1/100.000	Ornitina carbamil transferasa	Xp21
Deficiencia de carbamil fosfato sintetasa	1/70.000-1/100.000	Carbamil fosfato sintetasa I	2p
Deficiencia de sintetasa del ácido argininosuccínico	1/70.000-1/100.000	Sintetasa del ácido argininosuccínico	9q34

(Continúa)

TABLA 7-1
Trastornos del metabolismo *(Cont.)*

Nombre	Prevalencia	Producto génico mutante	Ubicación cromosómica
Defectos de la producción de energía			
Deficiencia de oxidasa del citocromo c	Rara	Péptidos de la citocromo oxidasa	Múltiples loci
Deficiencia de piruvato carboxilasa	Rara	Piruvato carboxilasa	11q
Deficiencia del complejo de la piruvato deshidrogenasa (E_1)	Rara	Piruvato descarboxilasa, $E_1\alpha$	Xp22
Deficiencia de la NADH-CoQ reductasa	Rara	Múltiples genes nucleares	Múltiples loci
Defectos del transporte de los metales pesados			
Enfermedad de Wilson	1/50.000	ATP7B	13q14
Enfermedad de Menkes	1/250.000	ATP7A	Xq13
Hemocromatosis	De 1/200 a 1/400 (europeos)	HFE	6p21
Acrodermatitis enteropática	Rara	SLC39A4	8q24

LCAD, acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; MCAD, acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media; SLO, síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

me de Reye como **fenocopia** de un defecto del ciclo de la urea es importante porque, además de la asistencia de soporte*, los niños pueden recibir ahora tratamiento directo para los defectos del ciclo de la urea. De igual modo, en la exploración postmórtem, se ha hallado que algunos niños fallecidos por el síndrome de la muerte súbita (SMS) tienen un defecto del metabolismo de los ácidos grasos. Se trata también de trastornos tratables en los cuales es posible evitar los episodios potencialmente mortales con una atención adecuada.

> Aunque los trastornos metabólicos individuales son infrecuentes, su contribución total directa e indirecta a la morbimortalidad es sustancial.

Herencia de los trastornos metabólicos

La mayoría de los trastornos metabólicos se heredan en un patrón autosómico recesivo: sólo están afectados los individuos con dos alelos mutantes. Aunque un alelo mutante produce una actividad enzimática reducida o inexistente (pérdida de función), normalmente no altera la salud de un portador heterocigótico. Dado que se han clonado muchos de los genes que codifican enzimas causantes de enfermedad y se han caracterizado sus mutaciones, se dispone de pruebas de detección de portadores y diagnóstico prenatal para muchos trastornos metabólicos. No obstante, el análisis de muestras de sangre seca para detectar valores elevados de metabolitos en el período neonatal (p. ej., para la fenilcetonuria y la galactosemia; v. cap. 13) sigue siendo la prueba de cribado poblacional de uso más común para los trastornos metabólicos. La ampliación del cribado neonatal que detecta decenas de trastornos diferentes comprobando la presencia de metabolitos anormales en la sangre es cada vez más habitual. A medida que la tecnología de la detección de alelos mutantes en el DNA evoluciona hacia pruebas más rápidas y eficaces, es probable que se incorporen cribados poblacionales para otros trastornos.

> La mayoría de los errores congénitos del metabolismo se heredan en un patrón autosómico recesivo. Normalmente el estado de portador no está asociado a morbilidad. El uso de pruebas diagnósticas y de detección de portadores para muchos trastornos está cada vez más generalizado.

Tipos de procesos metabólicos

Los trastornos metabólicos se han clasificado de muchas maneras diferentes en función de los efectos patológicos de la vía bloqueada (p. ej., ausencia de producto final, acumulación de sustrato); las diferentes clases funcionales de proteínas (p. ej., receptores, hormonas); los cofactores asociados (p. ej., metales, vitaminas), y las vías afectadas (p. ej., glucólisis, ciclo del ácido cítrico). Cada una de ellas tiene ventajas e inconvenientes y ninguna abarca todos los trastornos metabólicos. Sin embargo, la clasificación que integra en mayor grado nuestros conocimientos de la biología celular, la fisiología y la anatomopatología de los trastornos metabólicos clasifica los defectos del metabolismo en función de los tipos de procesos que están alterados.

DEFECTOS DE LOS PROCESOS METABÓLICOS

Casi todas las reacciones bioquímicas del cuerpo humano están controladas por enzimas, que actúan de **catalizadores**. Las propiedades catalizadoras de las enzimas suelen aumentar las velocidades de reacción en más de un millón de veces. Estas reacciones están implicadas en la síntesis, la transferencia, el uso y la degradación de las biomoléculas para construir y mantener

---

*La asistencia de soporte es la que soporta las funciones elementales del cuerpo, como el mantenimiento del equilibrio de líquidos, la oxigenación y la presión arterial, pero no pretende tratar el proceso patológico directamente.



COMENTARIO CLÍNICO 7-1
Diagnóstico de un trastorno metabólico

Las formas de presentación de las personas con errores congénitos del metabolismo son muy variables. Durante la gestación, normalmente la unidad materno-placentaria proporciona los nutrientes esenciales e impide la acumulación de sustratos tóxicos. Así, rara vez un feto es sintomático. Sin embargo, tras el nacimiento, las personas con trastornos metabólicos pueden presentar los síntomas iniciales entre las primeras 24 h de vida y la etapa adulta. La forma de presentación puede ser repentina y caracterizarse por alteraciones importantes de la homeostasis e incluso muerte. Por el contrario, el trastorno puede ser de inicio gradual, con sólo alteraciones leves en el funcionamiento durante largos períodos. En la mayoría de los trastornos metabólicos, el período presintomático y el inicio de los síntomas se sitúan en algún punto entre estos dos extremos. Ejemplo de ello es el siguiente caso.

Anthony es un niño latinoamericano de 9 meses de edad que acude al Servicio de Urgencias junto a sus padres. Éstos refieren que ha estado irritable y con vómitos durante 36 h y que en las últimas 12 h muestra una somnolencia creciente. Solicitaron atención médica porque era difícil despertar a Anthony para darle de comer. En los antecedentes personales patológicos de Anthony no hay nada destacable. Tiene una hermana sana de 8 años de edad y tenía un hermano que murió en la cuna a los 7 meses de edad. Se llevó a cabo una investigación de las causas de la muerte del hermano y se realizó una autopsia. Las conclusiones concordaban con el síndrome de la muerte súbita (SMS).

Anthony está hospitalizado y presenta hipoglucemia (baja concentración de glucosa sérica), ligera acidemia (pH sérico < 7,4) e hiperamonemia (amoníaco plasmático elevado). La infusión intravenosa de glucosa mejora de manera transitoria el nivel de alerta, pero se vuelve comatoso y muere 5 días después. La autopsia revela edema cerebral (inflamación del cerebro) notable e infiltración de grasa en el hígado que coincide con un diagnóstico de síndrome de Reye. La madre de Anthony está preocupada por la posible relación de las muertes de sus dos hijos, especialmente porque vuelve a estar embarazada. Se le dice que las causas de la muerte no están relacionadas y que es improbable que ninguno de los trastornos vuelva a darse en su familia.

Un años después su hija de 6 meses, María, es hospitalizada por tercera vez debido a letargo y cansancio. Las pruebas analíticas revelan hipoglucemia moderada, hiperamonemia y cetonuria (cetonas en la orina). Las pruebas adicionales, que incluyen la medición de los ácidos orgánicos en la orina*, los aminoácidos séricos y las carnitinas plasmáticas libres y esterificadas, indican que María tiene un defecto de la oxidación de los ácidos grasos. Se inicia un tratamiento con glucosa intravenosa, carnitina oral y restricción de las grasas a no más del 20% de sus necesidades calóricas. Estudios bioquímicos y moleculares más específicos confirman que María tiene deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD). Las pruebas moleculares realizadas con los tejidos preservados de las autopsias de los hermanos fallecidos de María indican que también padecían deficiencia de la MCAD. La hermana mayor asintomática de María muestra una afectación similar. Las dos niñas están sanas 2 años después, con una alimentación baja en grasas y aporte complementario de carnitina. Tienen un nuevo hermano pequeño al que se le realizó la prueba de detección prenatal de deficiencia de MCAD con resultado negativo.

Las distintas formas de presentación de la deficiencia de MCAD en esta familia (muerte súbita, enfermedad aguda, enfermedad crónica y asintomática) ilustran la variabilidad fenotípica que suele observarse en las personas con errores congénitos del metabolismo, incluso en quienes tienen una mutación idéntica. Así, podría no haber un cuadro clínico específico de la enfermedad. A menudo es el ojo clínico de los profesionales sanitarios lo que lleva a realizar las pruebas necesarias para identificar un trastorno metabólico. El tratamiento complementario puede salvar la vida del paciente y debe iniciarse antes de la determinación del diagnóstico. No obstante, es imprescindible intentar ofrecer, de manera prudente, un diagnóstico específico, ya que puede tener importantes implicaciones para la familia (p. ej., pruebas prenatales, tratamiento sintomático). El tratamiento de la deficiencia de MCAD es completamente eficaz en la prevención de la muerte prematura por los efectos tóxicos de los intermediarios de los ácidos grasos acumulados.

**Los ácidos orgánicos son ácidos basados en el carbono que se producen en el metabolismo intermedio y normalmente no se acumulan en el plasma o la orina más allá de las capacidades de estos líquidos.*

---

las estructuras internas de las células, los tejidos y los órganos. Las biomoléculas pueden dividirse en cuatro grupos primarios: ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos y lípidos. Las principales vías metabólicas que metabolizan estas moléculas son la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico, la derivación de las pentosas fosfato, la gluconeogénesis, la síntesis y el almacenamiento del glucógeno y los ácidos grasos, las vías de degradación, la producción de energía y los sistemas de transporte. A continuación analizaremos cómo los defectos de cada una de estas vías metabólicas pueden causar enfermedad humana.

Metabolismo de los carbohidratos

Debido a las numerosas aplicaciones distintas que tienen en todos los organismos, los carbohidratos son la sustancia orgánica más abundante en la Tierra. Funcionan como sustratos para la producción y el almacenamiento de energía, como intermediarios de las vías metabólicas y como armazón estructural del DNA y el RNA. En consecuencia, los carbohidratos representan una proporción importante de la alimentación humana y se metabolizan en tres monosacáridos principales: glucosa, galactosa y fructosa. La galactosa y la fructosa se convierten en glucosa antes de la glucólisis. La no utilización eficaz de estos azúcares explica la mayoría de los errores congénitos del metabolismo humano de los carbohidratos.

Galactosa

El trastorno monogénico más frecuente del metabolismo de los carbohidratos, la galactosemia por deficiencia de transferasa (galatosemia clásica) afecta a 1 de cada 30.000 recién nacidos. La mayoría de los casos están causados por mutaciones del gen que codifica la galactosa-1-fosfato (GAL-1-P) uridiltransferasa (fig. 7-2). Este gen está compuesto de 11 exones distribuidos en 4 kb de DNA y aproximadamente el 70% de los alelos causantes de galactosemia en las personas con origen en Europa Occidental tienen una única mutación de sentido erróneo en el exón 6. Como consecuencia de la menor actividad de la GAL-1-P uridiltransferasa, las personas afectadas no pueden convertir eficazmente la galactosa en glucosa; por consiguiente, la galactosa se metaboliza en galactitol y galactonato (v. fig. 7-2). Aunque la galactosa y sus metabolitos se acumulan en numerosos tejidos, la fisiopatología de la galactosemia clásica no se conoce bien.

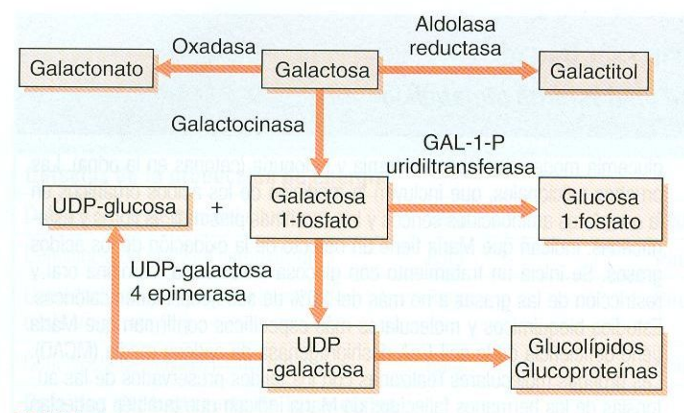


FIGURA 7-2
Vías principales del metabolismo de la galactosa. La anomalía enzimática más frecuente que causa galactosemia es un defecto de la GAL-1-P uridiltransferasa. Los defectos de la galactocinasa o de la UDP-galactosa 4-epimerasa son causas de galactosemia mucho menos habituales. GAL, galactosa; UDP, uridina difosfato.

Normalmente la galactosemia clásica se manifiesta en el período neonatal con mala succión, falta de crecimiento e ictericia. Si no se trata, habitualmente se sigue de septicemia, hiperamonemia y shock mortal. Aproximadamente el 10% de los niños presentan cataratas (opacificación del cristalino del ojo). El cribado neonatal de la galactosemia está generalizado y la mayoría de las personas son identificadas cuando empiezan a manifestar los síntomas. La identificación temprana permite el tratamiento inmediato, que consiste en gran parte en eliminar la galactosa de la alimentación. Esto reduce de manera sustancial la morbilidad asociada a los efectos agudos de las concentraciones elevadas de metabolitos de la galactosa. Las discapacidades a largo plazo son poco crecimiento, retraso del desarrollo*, retraso mental e insuficiencia ovárica en las mujeres. Se cree que estas secuelas están causadas por la producción endógena de galactosa. Los efectos de un tratamiento dietético prospectivo en la prevalencia de estas secuelas a largo plazo no están tan claros. Los estudios iniciales indicaban que el efecto era inexistente, pero a medida de que se dispone de más datos longitudinales, parece que los pacientes que recibieron tratamiento dietético en las etapas iniciales de la vida tienen un mejor resultado cognitivo.

La galactosemia también puede tener su origen en mutaciones de los genes que codifican la galactocinasa o la uridina difosfato (UDP) galactosa-4-epimerasa (v. fig. 7-2). La deficiencia de galactocinasa está asociada a la formación de cataratas pero no causa fallo del crecimiento, retraso mental ni enfermedad hepática. El tratamiento de la deficiencia de galactocinasa también es restringir la galactosa en la alimentación. La deficiencia de UDP-galactosa-4-epimerasa puede limitarse a los eritrocitos y leucocitos, sin causar efectos nocivos, o ser sistémica y producir síntomas similares a los de la galactosemia clásica. El tratamiento está dirigido a reducir la ingestión de galactosa en la alimentación, pero no tan estrictamente como en los pacientes con galactosemia clásica, porque es necesario aportar algo de galactosa para producir UDP-galactosa destinada a la síntesis de algunos carbohidratos complejos.

*El retraso del desarrollo es la consecución tardía de los hitos motores, del habla o cognitivos correspondientes a la edad; los resultados del retraso del desarrollo oscilan entre paciente normal y retraso mental profundo.

La galactosemia es uno de los trastornos hereditarios más frecuentes del metabolismo de los carbohidratos. El cribado neonatal de la galactosemia está generalizado. La identificación temprana permite el tratamiento inmediato, que consiste en gran parte en eliminar la galactosa de la alimentación. Las mutaciones del gen que codifica la GAL-1-P uridiltransferasa son la causa más frecuente de galactosemia.

Fructosa

Se han descrito tres defectos autosómicos recesivos del metabolismo de la fructosa. El más frecuente está causado por mutaciones del gen que codifica la fructocinasa hepática. Esta enzima cataliza la primera etapa del metabolismo de la fructosa alimentaria, la conversión a fructosa-1-fosfato (fig. 7-3). La inactivación de la fructocinasa hepática provoca fructosuria asintomática (presencia de fructosa en la orina).

En cambio, la intolerancia hereditaria a la fructosa produce mala alimentación, falta de crecimiento, insuficiencia hepática y renal y muerte. La intolerancia a la fructosa está causada por una deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa en el hígado, la corteza renal y el intestino delgado. Los niños y adultos con intolerancia a la fructosa son asintomáticos a menos que ingieran fructosa o sacarosa (un azúcar compuesto de fructosa y glucosa). Los niños amamantados se vuelven sintomáticos con la adición de las frutas y verduras en su alimentación. Los lactantes pueden sobrevivir hasta la infancia porque evitan los alimentos que consideran nocivos, por lo que ellos mismos limitan la ingestión de fructosa. La prevalencia de la intolerancia a la fructosa puede llegar a 1 de cada 20.000 nacimientos, y desde la clonación del gen que codifica la fructosa-1-fosfato aldolasa se han hallado diferencias en la distribución geográfica de los alelos mutantes.

La deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfatasa (FBPasa) hepática causa alteración de la gluconeogénesis, hipoglucemia (concentración reducida de glucosa circulante) y acidemia metabólica grave (pH sérico < 7,4). Normalmente, los niños afectados requieren tratamiento poco después del nacimiento, aunque se han comunicado casos diagnosticados en un momento posterior de la infancia. Si los pacientes reciben un tratamiento adecuado durante la infancia, el crecimiento y el desarrollo parecen normales. Se han hallado varias mutaciones en el gen que codifica la FBPasa, algunas de las cuales codifican proteínas mutantes que son inactivas *in vitro*.

La deficiencia asintomática de la fructocinasa es el defecto más frecuente del metabolismo de la fructosa. La intolerancia hereditaria a la fructosa es menos prevalente, pero está asociada a problemas mucho más graves.

Glucosa

Las anomalías del metabolismo de la glucosa representan los errores más frecuentes del metabolismo de los carbohidratos.

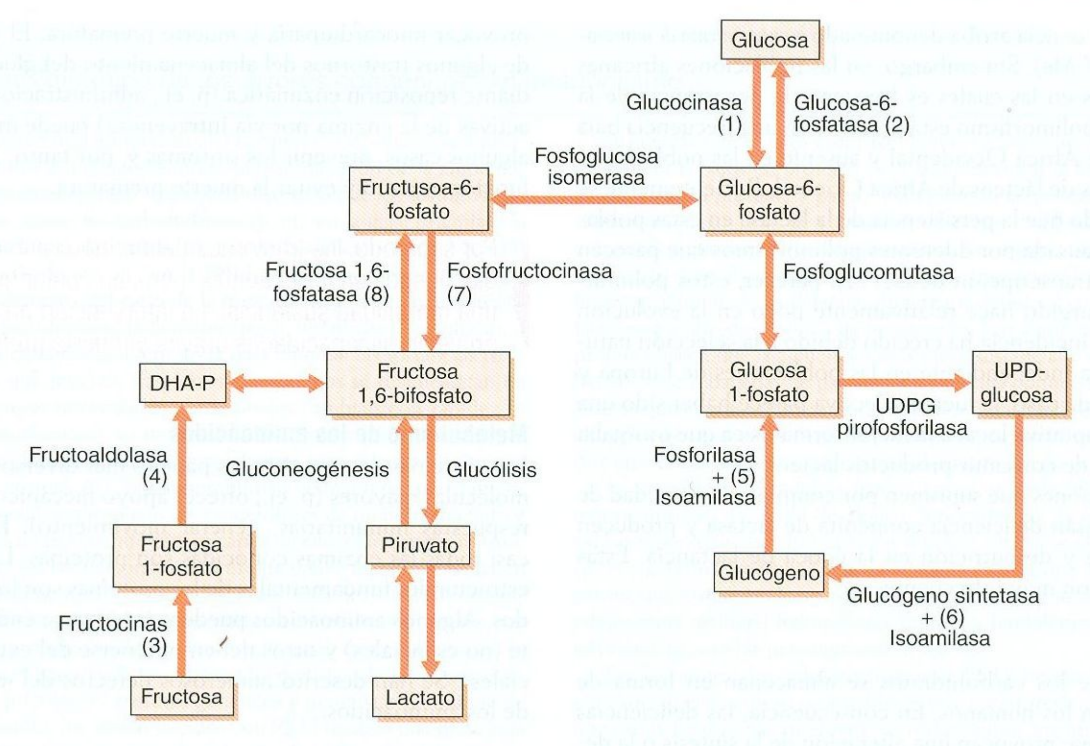


FIGURA 7-3
Resumen del metabolismo de la glucosa, la fructosa y el glucógeno. Los defectos enzimáticos de esta vía causan hiperglucemia *(1)*, enfermedad de Von Gierke *(2)*, fructosuria *(3)*, intolerancia hereditaria a la fructosa *(4)*, enfermedad de Cori *(5)*, enfermedad de Anderson *(6)*, enfermedad de Tarui *(7)* y deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfatasa (FBPasa) *(8)*. UDP, uridina difosfato.

No obstante, las causas de estos trastornos son heterogéneas e incluyen factores tanto ambientales como genéticos. Históricamente, los trastornos asociados a concentraciones elevadas de glucosa plasmática (hiperglucemia) se han clasificado en tres categorías: diabetes mellitus de tipo 1 y 2 (DMT1 y DMT2) y diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY, del inglés *maturity-onset diabetes of the young*), de la que hay muchos subtipos. La DMT1 está asociada a concentraciones de insulina plasmática reducidas o inexistentes y suele manifestarse en la infancia. La DMT2 se caracteriza por resistencia a la insulina y, en la mayoría de los casos, inicio en la etapa adulta. En el capítulo 12 se hallará una descripción más detallada de la DMT1 y la DMT2.

Gracias a la identificación de las mutaciones que causan formas monogénicas de hiperglucemia, se han producido avances sustanciales en el conocimiento de la fisiopatología de la diabetes común. Las mutaciones del gen receptor de insulina se han asociado a un trastorno que se caracteriza por resistencia a la insulina y acantosis pigmentaria (piel hipertrófica con apariencia ondulada). Estas mutaciones pueden reducir el número de receptores de insulina en la superficie de una célula, el grado de la actividad de fijación a la insulina o el grado de actividad de la tirosincinasa estimulada por insulina. Las mutaciones del DNA mitocondrial y los genes que codifican la insulina y la glucocinasa también se han asociado a trastornos hiperglucémicos.

Los estudios de las formas monogénicas raras de diabetes definen las vías que pueden estar alteradas en las formas más frecuentes de la diabetes mellitus.

Lactosa

La capacidad de metabolizar la lactosa (un azúcar compuesto de glucosa y galactosa) depende, en parte, de la actividad de una enzima de las microvellosidades intestinales denominada lactasa-floricina hidrolasa (LPH). En la mayoría de los mamíferos, la actividad de la LPH disminuye cuando los niños dejan la leche materna. Sin embargo, la persistencia de la actividad de la LPH intestinal es un rasgo autosómico recesivo frecuente en las poblaciones humanas, con una incidencia situada entre el 5 y el 90%. La distribución geográfica de la persistencia de la lactasa concuerda con las regiones de una elevada ingestión de leche, como el noroeste de Europa y ciertas partes de África. La capacidad persistente de los adultos de tomar productos lácteos como fuente de vitamina D tenía una ventaja selectiva en estas poblaciones.

La no persistencia de la lactasa (esto es, hipolactasia de tipo adulto o intolerancia a la lactosa) es frecuente en la mayoría de los países tropicales y subtropicales. Las personas con no persistencia de la lactasa pueden experimentar náuseas, sensación de plenitud y diarrea después de ingerir lactosa. Así, en muchas regiones en las cuales la actividad reducida de la lactasa es prevalente, con frecuencia la lactosa de los productos lácteos está parcialmente metabolizada (p. ej., por lactobacilos en la preparación del yogur) antes de su consumo. El papel de la no persistencia de la lactasa como causa de dolor abdominal y síntomas del síndrome del colon irritable es motivo de controversia.

La LPH está codificada por el gen de la lactasa (*LCT*) en el cromosoma 2. En las poblaciones europeas, la expresión adulta de la LPH está regulada por un polimorfismo situado

en un gen secuencia arriba denominado *mantenimiento de minicromosomas 6* (*MCM6*). Sin embargo, en las poblaciones africanas subsaharianas en las cuales es frecuente la persistencia de la lactasa, este polimorfismo está presente en una frecuencia baja en grupos de África Occidental y ausente en las poblaciones consumidoras de lácteos de África Oriental. Recientemente se ha demostrado que la persistencia de la lactasa en estas poblaciones está causada por diferentes polimorfismos que parecen aumentar la transcripción de *LCT*. Al parecer, estos polimorfismos han surgido hace relativamente poco en la evolución humana y su incidencia ha crecido debido a la selección natural de manera independiente en las poblaciones de Europa y África. En cada caso, la fuerza selectiva parece haber sido una respuesta adaptativa local a la mejor forma física que otorgaba la capacidad de consumir productos lácteos.

Las mutaciones que suprimen por completo la actividad de la lactasa causan deficiencia congénita de lactasa y producen diarrea grave y desnutrición en la época de lactancia. Estas mutaciones son muy infrecuentes.

Glucógeno

Normalmente los carbohidratos se almacenan en forma de glucógeno en los humanos. En consecuencia, las deficiencias de enzimas que provocan una alteración de la síntesis o la degradación del glucógeno también se consideran trastornos del metabolismo de los carbohidratos. Se han identificado defectos de cada una de las proteínas implicadas en el metabolismo del glucógeno (tabla 7-2). Éstos causan diferentes formas de trastornos del almacenamiento del glucógeno y se clasifican numéricamente en función del orden cronológico en el que se describió su base enzimática. Los dos órganos más afectados por los trastornos del almacenamiento del glucógeno son el hígado y el músculo esquelético. Los trastornos del almacenamiento del glucógeno que afectan al hígado normalmente causan hepatomegalia (aumento de tamaño del hígado) e hipoglucemia (baja concentración de glucosa en plasma). Los trastornos del almacenamiento del glucógeno que afectan al músculo esquelético causan intolerancia al ejercicio, debilidad progresiva y rampas. Algunos de ellos, como la enfermedad de Pompe, también pueden afectar al músculo cardíaco y provocar miocardiopatía y muerte prematura. El tratamiento de algunos trastornos del almacenamiento del glucógeno mediante reposición enzimática (p. ej., administración de formas activas de la enzima por vía intravenosa) puede mejorar y, en algunos casos, prevenir los síntomas y, por tanto, preservar el funcionamiento y evitar la muerte prematura.

TABLA 7-2
Trastornos del almacenamiento del glucógeno

Tipo	Defecto	Principales tejidos afectados
Ia (Von Gierke)	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado, riñón, intestino
Ib	Transporte de glucosa-6-fosfato microsómica	Hígado, riñón, intestino, neutrófilos
II (Pompe)	Glucosidasa β ácida lisosómica	Músculo, corazón
IIIa (Cori)	Isoamilasa del glucógeno	Hígado, músculo
IIIb	Isoamilasa del glucógeno	Hígado
IV (Anderson)	Isoamilasa	Hígado, músculo
V (McArdle)	Fosforilasa muscular	Músculo
VI (Hers)	Fosforilasa hepático	Hígado
VII (Tarui)	Fosfofructocinasa muscular	Músculo

Por separado, los trastornos del metabolismo del glucógeno son infrecuentes, pero, en conjunto, provocan una morbilidad sustancial. La intervención precoz puede prevenir discapacidades graves y muerte prematura.

Metabolismo de los aminoácidos

Las proteínas desempeñan los papeles más diversos de las biomoléculas mayores (p. ej., ofrecer apoyo mecánico, coordinar respuestas inmunitarias, generar movimiento). En realidad, casi todas las enzimas conocidas son proteínas. Las unidades estructurales fundamentales de las proteínas son los aminoácidos. Algunos aminoácidos pueden sintetizarse endógenamente (no esenciales) y otros deben obtenerse del exterior (esenciales). Se han descrito numerosos defectos del metabolismo de los aminoácidos.

Fenilalanina

Los defectos del metabolismo de la fenilalanina (un aminoácido esencial) causan las hiperfenilalaninemias, algunos de los errores congénitos del metabolismo más estudiados. Estos trastornos tienen su origen en mutaciones de los genes que codifican los componentes de la vía de hidroxilación de la fenilalanina (v. fig. 7-1). Las concentraciones elevadas de fenilalanina plasmática alteran procesos celulares esenciales del cerebro como la mielinación y la síntesis de proteínas y con el tiempo producen retraso mental grave. La mayoría de los casos de hiperfenilalaninemia están causados por mutaciones del gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa (PAH) y provocan fenilcetonuria clásica (PKU). Se han identificado centenares de mutaciones diferentes de la PAH, incluyendo sustituciones, inserciones y deleciones. La prevalencia de la hiperfenilalaninemia varía considerablemente entre grupos de distintas regiones geográficas: la PKU oscila entre 1/10.000 personas de origen europeo y 1/90.000 individuos de ascendencia africana. Con menor frecuencia, la hiperfenilalaninemia está causada por defectos de la síntesis de la tetrahidrobiopterina, un cofactor necesario para la hidroxilación de la fenilalanina, o por una deficiencia de la dihidropteridina reductasa.

El tratamiento de la mayoría de las hiperfenilalaninemias está dirigido a restaurar las concentraciones plasmáticas normales de fenilalanina restringiendo la ingestión alimentaria de alimentos con fenilalanina (cuadro 7-1). No obstante, la fenilalanina es un aminoácido esencial y es necesario ingerirlo en cantidades suficientes para el crecimiento y el desarrollo normales. La ausencia completa de fenilalanina es mortal. Así, debe mantenerse un preciso equilibrio entre la ingestión de proteína y fenilalanina suficiente para el crecimiento normal y la prevención de concentraciones demasiado elevadas de fenilalanina sérica. Las personas con PKU obtienen un beneficio claro del tratamiento durante toda la vida. Por tanto, una vez diagnosticada la PKU, las personas deben seguir una dieta con fenilalanina restringida el resto de sus vidas.

CUADRO 7-1

Tratamiento dietético de los errores congénitos del metabolismo

El componente más importante del tratamiento de numerosos errores congénitos del metabolismo es la manipulación de la alimentación. Habitualmente, esto incluye la restricción de los sustratos que son tóxicos, como los carbohidratos (p. ej., en la galactosemia y la diabetes mellitus), las grasas (p. ej., en la deficiencia de MCAD) y los aminoácidos (p. ej., en la PKU, la enfermedad del jarabe de arce y los defectos del ciclo de la urea); evitación del ayuno; reposición de los cofactores deficientes (p. ej., vitaminas B, carnitina), o uso de vías catabólicas alternativas para eliminar las sustancias tóxicas. Dado que muchos trastornos metabólicos se diagnostican en lactantes cuyas necesidades nutricionales cambian con rapidez (a veces semanalmente), es imprescindible ofrecer a los niños dietas que aporte calorías y nutrientes suficientes para el crecimiento y el desarrollo normal. Así, la responsabilidad de mantener una alimentación especial empieza con los progenitores de un niño afectado y se desplaza al niño cuando éste es capaz de encargarse por sí mismo. La mayoría de las personas con enfermedades metabólicas deben seguir una alimentación especial durante toda la vida. Esto desemboca en muchos problemas específicos a menudo imprevistos por las familias y profesionales sanitarios por igual. En consecuencia, es importante el apoyo y la orientación de dietistas clínicos, gastroenterólogos, psicólogos, asesores genéticos y genetistas bioquímicos.

Por ejemplo, los recién nacidos con PKU reciben una dieta baja en fenilalanina para prevenir los efectos de la hiperfenilalaninemia en el cerebro. La leche materna contiene demasiada fenilalanina para ser utilizada como única fuente de nutrientes. Por tanto, muchos niños son alimentados con una leche artificial baja en fenilalanina cara que sólo está disponible con receta médica, un alimento médico*. Pueden mezclarse pequeñas cantidades de leche materna con la leche artificial, aunque es necesario extraerla y ajustarla atentamente para evitar la administración de demasiada fenilalanina al niño. Las concentraciones de fenilalanina sérica se miden con frecuencia y es necesario realizar ajustes a la alimentación para compensar el crecimiento del niño y la variable tolerancia individual a la fenilalanina. Estas intervenciones pueden alterar la vinculación afectiva entre madre e hijo y distorsionar la dinámica social de la familia.

*La Ley pública estadounidense 100-290 define alimento médico como aquel que está formulado para ser consumido o administrado por vía enteral bajo la supervisión de un médico y que está dirigido al tratamiento dietético específico de una enfermedad o trastorno en el cual las necesidades nutricionales, basadas en principios científicos reconocidos, se establecen mediante evaluación médica.

Contenido en fenilalanina de algunos alimentos habituales

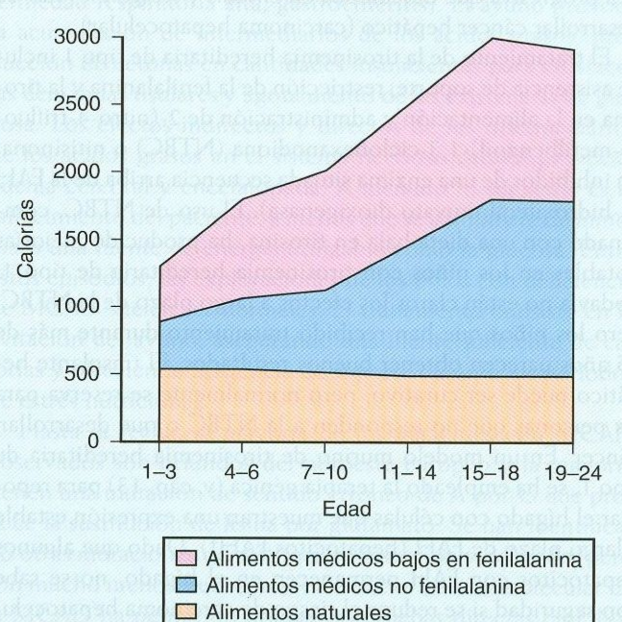
Alimento	Medida	Fenilalanina (mg)
Pavo, carne sin grasa	1 taza	1.662
Atún, al natural	1 taza	1.534
Judías en salsa de tomate	1 taza	726
Leche desnatada (2% grasa)	1 taza	393
Leche de soja	1 onza	46
Leche materna	1 onza	14
Brócoli (crudo)	3 cucharadas	28
Patata (asada)	2 cucharadas	14
Sandía	1/2 taza	12
Pomelo (fresco)	1/4 fruta	13
Cerveza	6 onzas	11
Postre de gelatina	1/2 taza	36

A medida que el niño con PKU crece, se introducen sustitutos de alimentos bajos en proteína para complementar la leche (p. ej., panes bajos en proteína y pasta). Para ponerlo en perspectiva, consideremos que un niño de 10 años de edad con PKU podría ingerir entre 300 y 500 mg de fenilalanina al día. Así, tres o cuatro rebanadas de pan normal satisfarían las necesidades nutricionales del niño y llegarían al límite de fenilalanina alimentaria debido al contenido relativamente alto de proteína de los cereales. Los alimentos bajos en proteína hacen que la alimentación sea más sustancial y variada. De hecho, siete rebanadas de pan bajo en proteína contienen la fenilalanina equivalente a una rebanada de pan normal. Sin embargo, muchos de estos alimentos tienen un olor, gusto, textura o aspecto muy distintos de los alimentos con cantidades normales de proteína.

La ingestión de muchas frutas, grasas y carbohidratos está menos limitada (v. tabla de abajo). Sin embargo, la fenilalanina está inesperadamente presente en muchos artículos alimentarios (p. ej., gelatina, cerveza). En realidad, la FDA exige a los fabricantes que etiqueten los productos que contienen aspartamo (un edulcorante artificial habitual que contiene fenilalanina) con una advertencia para las personas con PKU.

En ocasiones, los adolescentes con PKU tienen problemas para socializarse con sus compañeros porque sus restricciones alimentarias limitan sus opciones en restaurantes, eventos deportivos y fiestas. Los adultos con PKU deben consumir más alimentos médicos que durante la infancia debido a su tamaño y necesidades de proteínas. Las mujeres con PKU deben seguir una dieta baja en fenilalanina muy estricta durante el embarazo porque la hiperfenilalaninemia es un teratógeno conocido (v. texto).

Los errores congénitos del metabolismo son enfermedades crónicas que a menudo se tratan modificando de manera sustancial la alimentación. Esto puede exigir cambios considerables en el estilo de vida, que provocan problemas económicos y emocionales de los cuales deben ser conscientes los profesionales sanitarios.



Fuentes de calorías de las personas con fenilcetonuria (PKU) en diferentes edades. La cantidad de alimentos médicos no proteínicos y bajos en proteínas ingeridos aumenta con la edad, a medida que lo hace la necesidad de energía y proteína.

(Por cortesía de Kathleen Huntington y Diane Waggoner, Oregon Health and Science University.)

La hiperfenilalaninemia en una mujer embarazada provoca concentraciones elevadas de fenilalanina en el feto. Esto puede causar crecimiento insuficiente, anomalías congénitas, microcefalia y retraso mental en el feto (independientemente de su genotipo). Así, es importante que las mujeres con PKU reciban un asesoramiento adecuado durante el embarazo. Óptimamente, deben mantener una dieta baja en fenilalanina en la concepción y durante todo el embarazo.

Las hiperfenilalaninemias son los defectos más frecuentes del metabolismo de los aminoácidos. La PKU clásica está causada por mutaciones del gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa. Las hiperfenilalaninemias se tratan restringiendo la ingestión alimentaria de alimentos con fenilalanina.

Tirosina

La tirosina, un aminoácido, constituye el punto de partida de las vías sintéticas que llevan a las catecolaminas, las hormonas tiroideas y los pigmentos de melanina, y está incorporada en muchas proteínas. Las concentraciones elevadas de tirosina sérica pueden ser adquiridas (p. ej., disfunción hepatocelular grave) o tener su origen en un error congénito del catabolismo, que hay de varios tipos. La tirosinemia hereditaria de tipo 1 es el defecto metabólico más frecuente y está causado por una deficiencia de fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH), que cataliza la última fase del catabolismo de la tirosina (v. fig. 7-1). Se cree que la acumulación del sustrato de la FAH, el fumarilacetoacetato, y su precursor, el maleilacetoacetato, es mutágena y tóxica para el hígado. En consecuencia, la tirosinemia hereditaria de tipo 1 se caracteriza por disfunción de los túbulos renales, episodios agudos de neuropatía periférica, enfermedad hepática progresiva que desemboca en cirrosis y riesgo elevado de desarrollar cáncer hepático (carcinoma hepatocelular).

El tratamiento de la tirosinemia hereditaria de tipo 1 incluye asistencia de soporte, restricción de la fenilalanina y la tirosina en la alimentación y administración de 2-(nitro-4-trifluoro-metilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (NTBC) o nitisinona, un inhibidor de una enzima situada secuencia arriba de la FAH (4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa). El uso de NTBC, combinado con una dieta baja en tirosina, ha producido mejorías notables en los niños con tirosinemia hereditaria de tipo 1. Todavía no están claros los efectos a largo plazo de la NTBC, pero los niños que han recibido tratamiento durante más de 15 años parecen obtener buenos resultados. El trasplante hepático puede ser curativo, pero normalmente se reserva para las personas que no responden a la NTBC o que desarrollan cáncer. En un modelo murino de tirosinemia hereditaria de tipo 1, se ha empleado la terapia génica (v. cap. 13) para repoblar el hígado con células que muestran una expresión estable a largo plazo de FAH (hepatocitos FAH^+). Dado que algunos hepatocitos con FAH permanecen en el hígado, no se sabe con seguridad si se reduce el riesgo de carcinoma hepatocelular. La terapia génica para la tirosinemia hereditaria de tipo 1 en humanos podría reemplazar algún día el tratamiento dietético y farmacológico de por vida.

El gen que codifica la FAH se ha clonado y se han identificado mutaciones en muchas familias. Una mutación del sitio de empalme es bastante habitual en los franco-canadienses y probablemente su elevada frecuencia se debe al efecto fundador (v. cap. 3). Esta mutación provoca una deleción dentro del marco de un exón, que elimina una serie de aminoácidos críticamente importantes de la FAH. También se han observado mutaciones de sentido erróneo y finalizadoras de *FAH* en personas con tirosinemia hereditaria de tipo 1.

La tirosinemia de tipo 2 (tirosinemia oculocutánea) está causada por una deficiencia de tirosina aminotransferasa. Se caracteriza por erosiones de la córnea, engrosamiento de la piel de las palmas y las plantas y retraso mental variable. La tirosinemia de tipo 3 está asociada a una actividad reducida de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa y disfunción neurológica. Sólo se han hallado unas cuantas personas afectadas.

La deficiencia de FAH causa tirosinemia hereditaria de tipo 1. La acumulación de los sustratos de FAH provoca disfunción neurológica, renal y hepática. Aunque el trasplante de hígado ha sido la piedra angular del tratamiento de la tirosinemia hereditaria de tipo 1, el uso de fármacos que bloquean la producción de FAH ha resultado eficaz.

Aminoácidos de cadena ramificada

Aproximadamente el 40% de los aminoácidos preformados que necesitan los mamíferos son aminoácidos de cadena ramificada como la valina, la leucina y la isoleucina. Los aminoácidos de cadena ramificada pueden emplearse como fuente de energía a través de una vía oxidativa que utiliza un cetoácido α como intermediario. La descarboxilación de los cetoácidos α está mediada por un complejo enzimático multimérico denominado deshidrogenasa de cetoácidos α de cadena ramificada. El complejo cetoácidos α de cadena ramificada consta de al menos cuatro componentes catalíticos y dos enzimas reguladoras que están codificadas por seis genes. Una deficiencia de cualquiera de estos seis componentes produce un trastorno denominado enfermedad de la orina en jarabe de arce (maple syrup urine disease), llamado así porque la orina de las personas afectadas tiene un olor que recuerda al jarabe de arce.

La prevalencia de la enfermedad del jarabe de arce en la población general es baja, pero es una enfermedad relativamente común en la comunidad menonita de Lancaster County (Pensilvania, Estados Unidos), donde aproximadamente 1 de cada 7 personas es un portador heterocigótico. Todos estos portadores tienen la misma mutación causante de enfermedad de $E_1\alpha$, uno de los loci que codifican un componente catalítico de cetoácidos α de cadena ramificada, y todos son descendientes de una pareja que emigró de Europa en el siglo XVIII. Se trata de un nuevo ejemplo del efecto fundador en una población pequeña relativamente aislada (v. cap. 3).

Los pacientes con enfermedad del jarabe de arce no tratada acumulan aminoácidos de cadena ramificada y sus cetoácidos asociados, que provoca neurodegeneración progresiva y muerte en los primeros meses de vida. El tratamiento consiste en la restricción de los aminoácidos de cadena ramificada alimentarios al mínimo necesario para el crecimiento normal. A pesar del tratamiento, el deterioro episódico es frecuente y requiere tratamiento de soporte durante las crisis. Dado que el

aumento de la actividad de cetoácidos α de cadena ramificada en sólo unos puntos porcentuales puede alterar la evolución de la enfermedad de manera sustancial, en estos pacientes se utiliza un tratamiento con tiamina, un cofactor de cetoácidos α de cadena ramificada. La terapia génica también se está investigando para la enfermedad del jarabe de arce.

La enfermedad de la orina en jarabe de arce está causada por defectos de la deshidrogenasa de cetoácidos α de cadena ramificada. La acumulación de aminoácidos de cadena ramificada provoca neurodegeneración progresiva y muerte. El tratamiento consiste en restringir la ingestión de aminoácidos de cadena ramificada en la alimentación hasta el mínimo.

La detección precoz de los defectos de los aminoácidos, junto con una intervención inmediata, puede evitar el deterioro físico grave y la muerte. Los aumentos moderados de la actividad enzimática pueden alterar de manera espectacular la evolución de algunas aminoacidopatías, lo que las convierte en buenas candidatas para la terapia génica de células somáticas.

Metabolismo de los lípidos

Los lípidos (griego, *lipos*, «grasa») forman un grupo heterogéneo de biomoléculas insolubles en agua y muy solubles en disolventes orgánicos (p. ej., el cloroformo). Constituyen la columna vertebral de los fosfolípidos y los esfingolípidos, que son componentes de todas las membranas biológicas. Además, los lípidos como el colesterol son elementos constitutivos de las hormonas esteroideas; actúan como mensajeros intracelulares y sirven de sustrato energético. Las concentraciones elevadas de lípidos séricos (hiperlipidemia) son frecuentes y se deben a defectos de los mecanismos de transporte lipídico. Los errores en el metabolismo de los ácidos grasos (cadenas de hidrocarbono como un grupo carboxilato terminal) son mucho menos frecuentes. Sin embargo, la caracterización de las hiperlipidemias (v. cap. 12), los errores del metabolismo de los ácidos grasos y los defectos de la producción de colesterol ha sido un método eficaz para comprender la base bioquímica del catabolismo de los lípidos.

Durante el ayuno y el ejercicio aeróbico prolongado, los ácidos grasos del tejido adiposo se movilizan y se convierten en un sustrato importante para la producción de energía en el hígado, el músculo esquelético y el músculo cardíaco. Las fases principales de esta vía incluyen la captación y activación celular de ácidos grasos, el transporte a través de las membranas mitocondriales externa e interna y la introducción en la espiral de oxidación β en la matriz mitocondrial (fig. 7-4). Se han descrito defectos en cada una de estas etapas en humanos, aunque los más frecuentes son los de la oxidación de los ácidos grasos.

Ácidos grasos

El error congénito más frecuente del metabolismo de los ácidos grasos tiene su origen en una deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD). La deficiencia de MCAD se caracteriza por hipoglucemia episódica, que con frecuencia está provocada por el ayuno (v. comentario clínico 7-1). Habitualmente, un niño con deficiencia de MCAD acude a la consulta con vómitos y letargo tras un período de menor ingestión oral debido a enfermedad menor (p. ej., enfermedad respiratoria alta, gastroenteritis). El ayuno provoca la acumulación de intermediarios de los ácidos grasos, producción de cetonas en cantidades insuficientes para satisfacer las demandas tisulares y agotamiento de las existencias de glucosa. Los efectos indirectos y directos de los intermediarios de los ácidos grasos en el sistema nervioso central provocan edema cerebral y encefalopatía. A menudo lo siguiente es el fallecimiento del paciente, a menos que se administre de inmediato una fuente de energía utilizable como la glucosa. Entre estos episodios, las exploraciones de los niños con deficiencia de MCAD suelen ser normales. El tratamiento consiste en la evitación del ayuno, asegurando una fuente suficiente de calorías y ofreciendo asistencia de soporte durante los períodos de estrés nutricional.

Hasta la fecha, la mayoría de los pacientes con MCAD observados son oriundos del noroeste europeo y la mayoría tienen una mutación de sentido erróneo de A por G que produce la sustitución de lisina por glutamato. Se han identificado otras mutaciones de sustitución, inserción y deleción, pero son mucho menos frecuentes. La caracterización molecular de la MCAD ha permitido utilizar las pruebas directas de DNA como instrumento diagnóstico fiable y económico. Además, dado que la deficiencia de MCAD cumple los criterios establecidos para el cribado neonatal (v. cap. 13), esta prueba se ha añadido a algunos programas de cribado neonatal existentes en Estados Unidos y otros lugares.

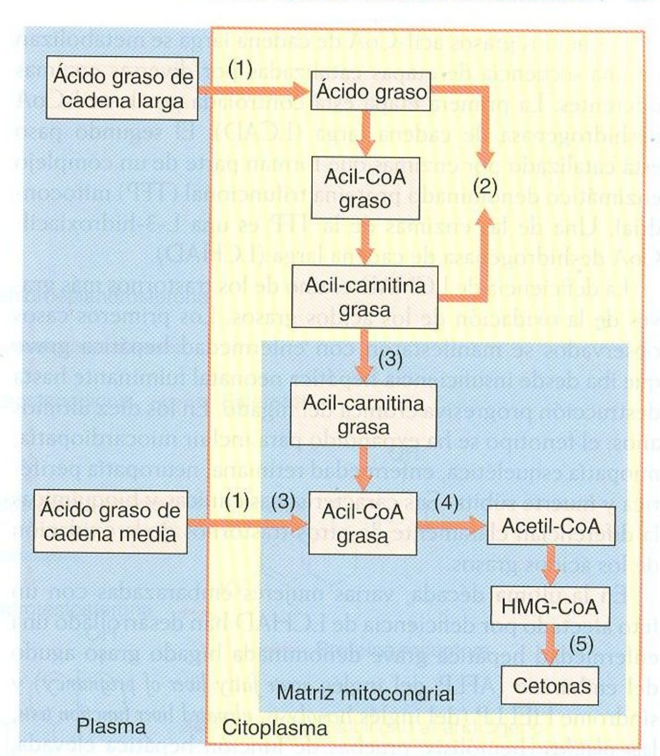


FIGURA 7-4
Resumen del metabolismo de los ácidos grasos: *1*, Entrada del ácido graso en una célula; *2*, activación y transesterificación; *3*, captación mitocondrial; *4*, oxidación vía oxidación β; *5*, formación de cuerpos cetónicos. Obsérvese que los ácidos grasos de cadena media pueden atravesar la membrana mitocondrial sin transporte mediado por carnitina. CoA, coenzima A.

Los ácidos grasos acil-CoA de cadena larga se metabolizan en una secuencia de etapas catalizadas por diversas enzimas diferentes. La primera etapa está controlada por la acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCAD). El segundo paso está catalizado por enzimas que forman parte de un complejo enzimático denominado proteína trifuncional (TFP) mitocondrial. Una de las enzimas de la TFP es una L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).

La deficiencia de LCHAD es uno de los trastornos más graves de la oxidación de los ácidos grasos. Los primeros casos observados se manifestaron con enfermedad hepática grave que iba desde insuficiencia hepática neonatal fulminante hasta destrucción progresiva crónica del hígado. En los diez últimos años, el fenotipo se ha expandido para incluir miocardiopatía, miopatía esquelética, enfermedad retiniana, neuropatía periférica y muerte súbita. Sus características clínicas y bioquímicas la diferencian claramente de otros trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.

En la última década, varias mujeres embarazadas con un feto afectado por deficiencia de LCHAD han desarrollado una enfermedad hepática grave denominada hígado graso agudo del embarazo (AFLP, del inglés *acute fatty liver of pregnancy*) y síndrome HELLP (del inglés *hemolysis, elevated liver function tests, low platelets* [hemólisis, pruebas de función hepática elevada, plaquetas bajas]). Se ha planteado la hipótesis de que la incapacidad del feto de metabolizar los ácidos grasos libres provoca la acumulación de metabolitos anormales de los ácidos grasos en el hígado materno y la placenta. La acumulación en el hígado podría causar las anomalías observadas en las mujeres con AFLP y HELLP. La acumulación en la placenta podría causar el retraso del crecimiento intrauterino y aumentar la probabilidad de parto prematuro, ambos frecuentes en los niños con deficiencia de LCHAD.

Colesterol

Las concentraciones elevadas de colesterol plasmático se han asociado a varios trastornos, entre los que destaca sobre todo la enfermedad cardíaca aterosclerótica. Se ha demostrado que unas concentraciones de colesterol sustancialmente reducidas pueden tener efectos adversos en el crecimiento y el desarrollo. La etapa final de la biosíntesis del colesterol está catalizada por la enzima Δ7-esterol reductasa (DHCR7). Durante años se ha observado que las personas con un trastorno autosómico recesivo denominado síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) presentan valores bajos de colesterol y valores elevados de 7-deshidrocolesterol (un precursor de DHCR7). El síndrome de SLO se caracteriza por diversas anomalías congénitas del cerebro, el corazón, los genitales y las manos (fig. 7-5). En este sentido, está fuera de lo común, porque la mayoría de los errores congénitos del metabolismo no causan malformaciones congénitas.

En 1998 se descubrió que el síndrome de SLO estaba causado por mutaciones del gen *DHCR7* y hasta la fecha se han encontrado más de 100 mutaciones diferentes en el mismo. La mayoría son mutaciones de sentido erróneo que provocan sustituciones de un residuo altamente conservado de la proteína. Los cribados poblacionales de los alelos mutados de *DHCR7* indican que la frecuencia de los portadores en la población de ascendencia europea se sitúa entre el 3 y el 4%. Esta frecuencia elevada permite suponer que la incidencia del síndrome de SLO

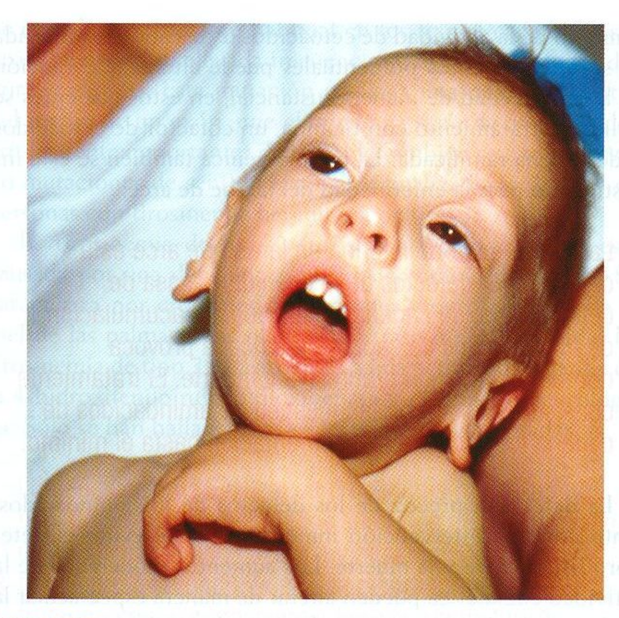


FIGURA 7-5
Niño con síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Obsérvese la raíz nasal ancha, la punta nasal apuntada y los pliegues epicánticos internos que son característicos de este trastorno.

(De Jones K. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6.ª ed. Filadelfia: Saunders; 2006. p. 116.)

debería ser mucho mayor de lo que se observa habitualmente. Una explicación es que algunos embarazos con fetos afectados acaban en aborto o que el síndrome de SLO está indetectado en algunos pacientes con afectación leve. El aporte complementario de colesterol en los niños con síndrome de SLO puede aliviar los problemas de crecimiento y alimentación, aunque su efecto en el desarrollo cognitivo no está tan claro.

La forma de presentación de los niños con defectos del metabolismo lipídico varía entre el deterioro lento y la muerte súbita. La deficiencia de MCAD es el más frecuente de estos trastornos. La mayoría de las personas afectadas pueden ser diagnosticadas mediante el análisis bioquímico de una gota de sangre seca en el nacimiento.

Hormonas esteroideas

El colesterol es el precursor de varias clases importantes de hormonas esteroideas, incluyendo los glucocorticoides (p. ej., cortisol), los mineralocorticoides (p. ej., aldosterona), los andrógenos (p. ej., testosterona) y los estrógenos (fig. 7-6). Normalmente, las acciones de estas hormonas esteroideas están medidas por su unión a un receptor intracelular, y estos complejos de receptor-ligando ejercen múltiples efectos en una amplia gama de procesos fisiológicos. Los defectos de la síntesis de las hormonas esteroideas o sus receptores pueden provocar una gran variedad de anomalías.

La hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, del inglés *congenital adrenal hyperplasia*) consiste en un grupo trastornos autosómicos recesivos genéticamente heterogéneos de la biosíntesis del cortisol. Aproximadamente el 95% de los casos de CAH están causados por mutaciones de *CYP21A2*, el gen que codifica la 21-hidroxilasa, y se caracterizan por deficiencia de

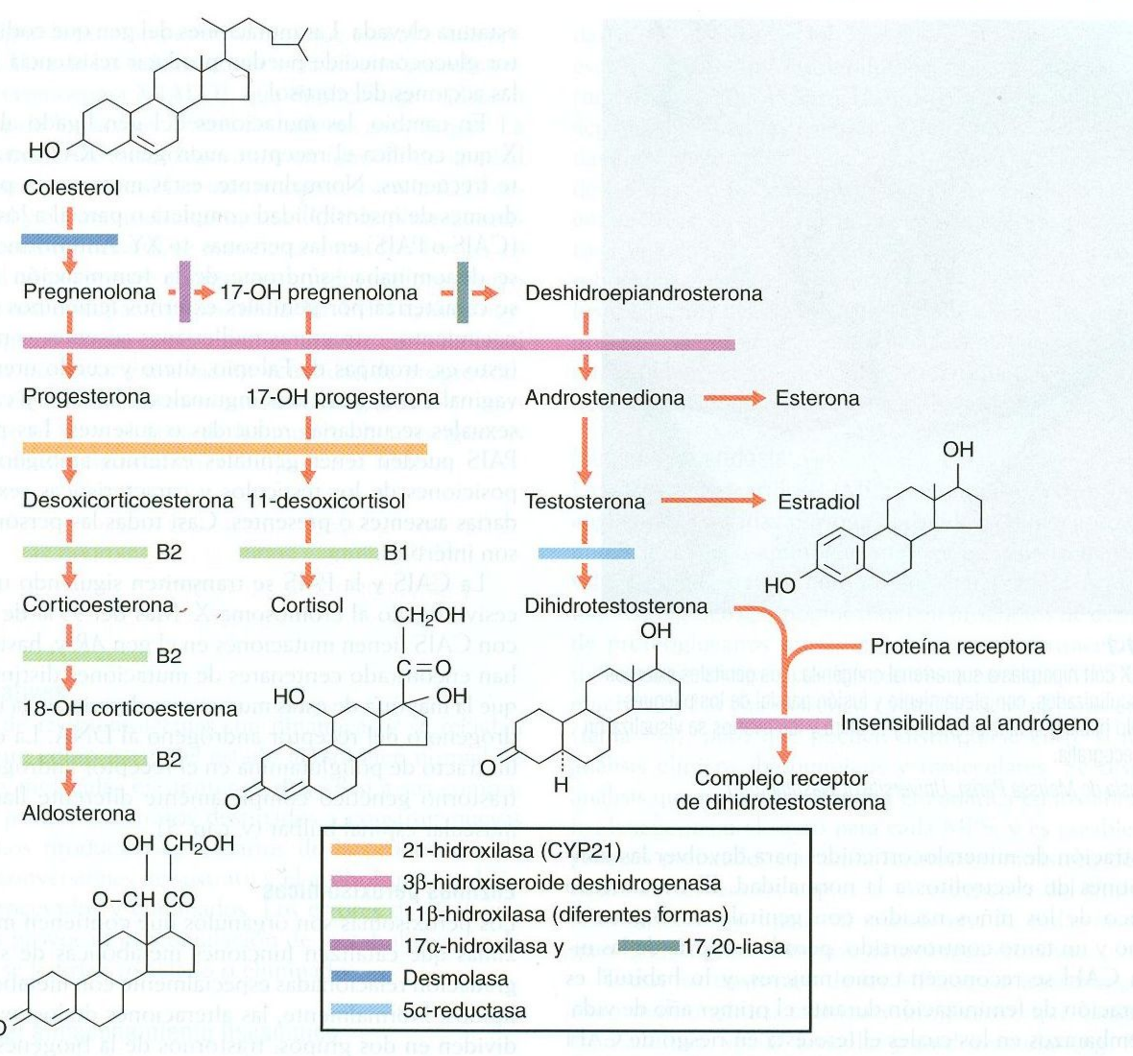


FIGURA 7-6
Resumen de la síntesis de los esteroides. Se indican las enzimas que intervienen en la producción de cortisol, aldosterona y testosterona.
(Modificado de Turnpenny P. Emery's Elements of Medical Genetics. 13.ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2007.)

cortisol, deficiencia variable de aldosterona y exceso de andrógenos. La incidencia total de la deficiencia de 21-hidroxilasa se sitúa en torno a por cada 15.000 personas; por tanto, la frecuencia de los portadores es de aproximadamente 1 por cada 60 personas. No obstante, la incidencia de la CAH varía considerablemente entre los distintos grupo étnicos. Por ejemplo, en los yupic de Alaska es de 1 por cada 280 individuos.

La gravedad clínica de la CAH varía ampliamente y depende del grado de actividad residual de la 21-hidroxilasa. La forma grave o clásica está tipificada por la sobreproducción de precursores de cortisol y, por tanto, por un exceso de andrógenos suprarrenales. Además, la deficiencia de aldosterona provoca pérdida de sal. En las formas más leves se produce cortisol suficiente, pero sigue habiendo una sobreproducción de andrógenos. Normalmente las niñas con CAH tienen genitales ambiguos (fig. 7-7) en el nacimiento debido a la exposición a concentraciones elevadas de andrógenos en el útero, y la CAH es la causa más frecuente de genitales ambiguos en los niños 46,XX. Los niños con CAH tienen genitales normales en el nacimiento, por lo que la edad del diagnóstico depende de la gravedad de la deficiencia de aldosterona. La mayoría presentan la forma con pérdida de sal de la CAH y entre los 7 y los 14 días de edad suelen sufrir una crisis suprarrenal que se manifiesta como pérdida de peso, letargo, deshidratación, hiponatremia (concentración reducida de Na^+ en plasma) e hiperpotasemia (concentración elevada de Na^+ en plasma). Si la CAH no se trata, la muerte se produce poco después. La crisis suprarrenal es menos frecuente en las niñas porque habitualmente los genitales ambiguos permiten un diagnóstico y una intervención tempranos.

Los niños que no presentan una forma con pérdida de sal de la CAH acuden a la consulta entre los 2 y los 4 años de edad con masculinización prematura. Las personas con CAH no clásica o leve no tienen deficiencia de cortisol, pero manifiestan síntomas al final de la niñez o en la etapa adulta debido a las concentraciones elevadas de andrógenos, entre los cuales se incluyen desarrollo puberal prematuro, hirsutismo (crecimiento de pelo elevado en las mujeres y las regiones donde el pelo suele ser fino), amenorrea u oligomenorrea, ovarios poliquísticos o acné.

El tratamiento de la CAH consiste en reposición de cortisol, inhibición de la secreción de andrógeno suprarrenal y



FIGURA 7-7
Niña 46,XX con hiperplasia suprarrenal congénita. Los genitales externos están masculinizados, con plegamiento y fusión parcial de los pliegues labiales. No había gónadas palpables y el útero y los ovarios se visualizaron mediante ecografía.
(Por cortesía de Melissa Parisi, University of Washington.)

administración de mineralocorticoides para devolver las concentraciones de electrolitos a la normalidad. El tratamiento quirúrgico de los niños nacidos con genitales ambiguos es complejo y un tanto controvertido, pero la mayoría de las niñas con CAH se reconocen como mujeres, y lo habitual es una operación de feminización durante el primer año de vida. En los embarazos en los cuales el feto está en riesgo de CAH clásica, se administran corticoides a la madre para suprimir la sobreproducción fetal de andrógenos y reducir la incidencia de genitales ambiguos en las niñas afectadas.

CYP21A2 está situado en el cromosoma 6p21 dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*; v. cap. 9). Alrededor del 90% de los alelos mutantes de *CYP21A2* están causados por una conversión génica* en la cual unas mutaciones perjudiciales se transfieren a *CYP1A2*. Estas mutaciones dan lugar a un producto proteico que carece de la actividad normal de la 21-hidroxilasa.

La hiperplasia suprarrenal congénita es un defecto relativamente frecuente de la síntesis de cortisol que provoca masculinización de los genitales en las niñas y masculinización prematura en los niños. Normalmente está causado por una actividad reducida de la 21-hidroxilasa.

Receptores de las hormonas esteroideas

Los defectos de la mayoría de los receptores de hormonas esteroideas son infrecuentes. Por ejemplo, se han observado defectos del receptor de estrógeno en un pequeño número de personas en las cuales la ausencia de cierre epifisario provoca estatura elevada. Las mutaciones del gen que codifica el receptor glucocorticoide pueden producir resistencia hereditaria a las acciones del cortisol.

En cambio, las mutaciones del gen ligado al cromosoma X que codifica el receptor andrógeno (RA) son relativamente frecuentes. Normalmente, estas mutaciones provocan síndromes de insensibilidad completa o parcial a los andrógenos (CAIS o PAIS) en las personas 46,XY. Anteriormente, la CASI se denominaba «síndrome de la feminización testicular» y se caracteriza por genitales externos femeninos típicos en el nacimiento, estructuras müllerianas ausentes o rudimentarias (esto es, trompas de Falopio, útero y cuello uterino), cúpula vaginal corta, testículos inguinales o labiales y características sexuales secundarias reducidas o ausentes. Las personas con PAIS pueden tener genitales externos ambiguos, diferentes posiciones de los testículos y características sexuales secundarias ausentes o presentes. Casi todas las personas afectadas son infértiles.

La CAIS y la PAIS se transmiten siguiendo un patrón recesivo ligado al cromosoma X. Más del 95% de las personas con CAIS tienen mutaciones en el gen *AR* y, hasta la fecha, se han encontrado centenares de mutaciones distintas. Se prevé que la mayoría de estas mutaciones deterioren la unión del andrógeno o del receptor andrógeno al DNA. La expansión de un tracto de poliglutamina en el receptor andrógeno causa un trastorno genético completamente diferente llamado atrofia muscular espinal bulbar (v. cap. 5).

Enzimas peroxisómicas

Los peroxisomas son orgánulos que contienen más de 50 enzimas que catalizan funciones metabólicas de síntesis y degradación relacionadas especialmente con metabolismo de los lípidos. Normalmente, las alteraciones de los peroxisomas se dividen en dos grupos: trastornos de la biogénesis de los peroxisomas (PBD) y deficiencias enzimáticas peroxisómicas.

El grupo de los PBD comprende cuatro trastornos: el síndrome de Zellweger, la adrenoleucodistrofia neonatal, la enfermedad de Refsum infantil y la condrodisplasia punteada rizomélica de tipo 1. El síndrome de Zellweger es el más grave de estos trastornos y se manifiesta en los recién nacidos en forma de hipotonía, enfermedad progresiva de la sustancia blanca del cerebro, una apariencia facial distintiva y, por regla general, fallecimiento en el período de lactancia. Los niños con adrenoleucodistrofia neonatal presentan síntomas similares pero menos graves, además de convulsiones. La enfermedad de Refsum infantil es menos grave que el síndrome de Zellweger y la adrenoleucodistrofia neonatal, pero los niños afectados experimentan retraso del desarrollo, discapacidades del aprendizaje, pérdida auditiva y deterioro visual.

Los PBD están causados por mutaciones de los genes que codifican las peroxinas. Estas proteínas son necesarias tanto para la biogénesis del peroxisoma como para la importación de proteínas de la matriz y la membrana peroxisómicas. Hasta la fecha, se han descubierto mutaciones en más de una decena de genes codificadores de la peroxina diferentes, y en muchos de ellos las mutaciones pueden causar síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal o enfermedad de Refsum infantil.

Por el momento se han descrito casi una decena de deficiencias enzimáticas peroxisómicas, y las personas con estos defectos enzimáticos tienen características clínicas muy

*La conversión génica es un proceso en el cual se combinan dos segmentos diferentes de DNA de tal manera que uno de ellos se modifica y pasa a ser idéntico al otro.

diferentes según la función peroxisómica que está alterada primariamente. Una de las más comunes es la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD), que implica una oxidación β defectuosa de los ácidos grasos de cadenas muy largas. La ALD se subdivide en varios trastornos en función de la edad de inicio, entre otras cosas. Los más frecuentes son la ALD cerebral infantil y adrenomieloneuropatía (AMN). Normalmente, la ALD cerebral infantil se manifiesta entre los 3 y los 10 años de edad con deterioro cognitivo y conductual progresivo que provoca una discapacidad profunda. La AMN causa síntomas neurológicos similares pero menos graves, con una edad de inicio muy posterior y una menor velocidad de progresión. A diferencia de muchos trastornos recesivos ligados al cromosoma X, entre el 40 y el 50% de las mujeres heterocigóticas para la ALD desarrollan síntomas similares a la AMN.

Los defectos peroxisómicos causan una amplia variedad de problemas neurológicos en niños y adultos. Pueden ser entre relativamente leves y de progresión lenta y graves y potencialmente mortales.

Vías degradativas

La mayoría de las biomoléculas son dinámicas y se reciclan continuamente como parte del estado metabólico normal de la célula. Las moléculas existentes se degradan a sus componentes para producir sustratos destinados a construir nuevas moléculas. Los productos secundarios de la producción de energía, las conversiones de sustrato y el anabolismo también deben ser procesados y eliminados. Los errores de estas vías degradativas provocan la acumulación de metabolitos que de lo contrario se habrían reciclado o eliminado.

Trastornos del almacenamiento lisosómico

Los trastornos del almacenamiento lisosómico constituyen los errores congénitos prototípicos del metabolismo: la enfermedad se debe a la acumulación de sustrato. Las enzimas situadas en el interior de los lisosomas catalizan la degradación escalonada de los esfingolípidos, los glucosaminoglucanos (mucopolisacáridos), las glucoproteínas y los glucolípidos. La acumulación (almacenamiento) de las moléculas no degradadas causa disfunción celular, tisular y orgánica. La mayor parte de los trastornos lisosómicos tienen su origen en deficiencias enzimáticas, aunque algunos se deben a la incapacidad de activar una enzima o transportar una enzima al compartimento subcelular donde puede funcionar correctamente. Muchos de los trastornos del almacenamiento lisosómico se dan con una prevalencia inusitadamente elevada en diversas poblaciones étnicas como consecuencia del efecto fundador, la deriva genética y, posiblemente, la selección natural (v. cap. 3).

Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo heterogéneo de afecciones causadas por una capacidad reducida de degradar uno o más glucosaminoglucanos (p. ej., sulfato de dermatán, sulfato de heparán, sulfato de quetarán, sulfato de condroitina). Estos glucosaminoglucanos son productos de degradación de proteoglucanos presentes en la matriz extracelular. Diez deficiencias enzimáticas diferentes causan seis MPS distintas, muchos de los cuales tienen características clínicas en común (tabla 7-3), pero que pueden distinguirse entre sí mediante análisis clínicos, bioquímicos y moleculares. Se dispone de análisis que miden la actividad enzimática en los fibroblastos, los leucocitos o el suero para cada MPS, y es posible realizar pruebas prenatales tras amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas (v. cap. 13). A excepción del síndrome de Hunter, recesivo ligado al cromosoma X, todas las MPS siguen un patrón de herencia autosómica recesiva.

Todos los trastornos de las MPS se caracterizan por deterioro multiorgánico crónico y progresivo, que causa disfunción auditiva, visual, articular y cardiovascular (fig. 7-8). Los síndromes de Hurler, de Hunter grave y de Sanfilippo se caracterizan por retraso mental y en otros trastornos de las MPS se observa una cognición normal.

TABLA 7-3
Mucopolisacaridosis*

Nombre	Enzima mutante	Cuadro clínico
Hurler-Scheie	α-L-Iduronidasa	Rostro tosco, hepatoesplenomegalia, opacidad de la córnea, disostosis múltiple†, retraso mental
Hunter	Iduronato sulfatasa	Rostro tosco, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, retraso mental, problemas conductuales
Sanfilippo A	Heparán-*N*-sulfamidasa	Problemas conductuales, disostosis múltiple, retraso mental
Sanfilippo B	α-N-Acetilglucosaminidasa	Problemas conductuales, disostosis múltiple, retraso mental
Sanfilippo C	Acetil-CoA: α-glucosaminida *N*-acetiltransferasa	Problemas conductuales, disostosis múltiple, retraso mental
Sanfilippo D	*N*-Acetilglucosamina-6-sulfatasa	Problemas conductuales, disostosis múltiple, retraso mental
Morquio A	*N*-Acetilglucosamina-6-sulfatasa	Estatura baja, displasia ósea, pérdida auditiva
Morquio B	Galactosidasa β	Estatura baja, displasia ósea, pérdida auditiva
Maroteaux-Lamy	Aril sulfatasa B	Estatura baja, opacidad de la córnea, cardiopatía valvular, disostosis múltiple
Sly	Glucuronidasa β	Rostro tosco, hepatoesplenomegalia, opacidad de la córnea, disostosis múltiple

**El síndrome de Hunter es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X; las MPS restantes son autosómicas recesivas.*
†La disostosis múltiple consiste en una configuración característica de alteraciones óseas, incluyendo cráneo grueso, engrosamiento anterior de las costillas, anomalías vertebrales y huesos largos cortos y gruesos.

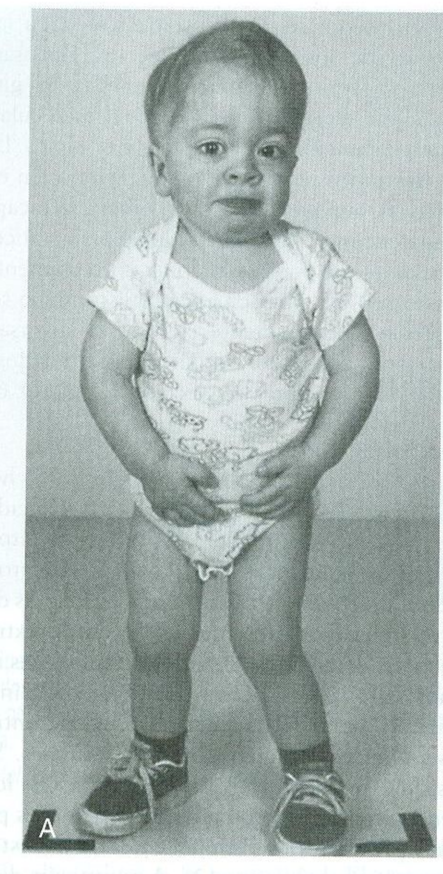




FIGURA 7-8
A, Niño con mutación en α-L-iduronidasa, que causa síndrome de Hurler. Obsérvense los rasgos faciales toscos, la postura agachada, los dedos gruesos y el abdomen protuberante. **B**, Ratones transgénicos con alteración dirigida de la α-L-iduronidasa. La aspereza progresiva del rostro es evidente cuando los ratones de 8 semanas *(izquierda)* crecen para convertirse en ratones de 52 semanas *(derecha)*.
(Por cortesía del Dr. Lorne Clarke, University of British Columbia.)

La deficiencia de iduronidasa (MPS I) es el trastorno de las MPS prototípico. Produce un espectro de fenotipos que tradicionalmente se han delimitado en tres grupos —síndromes de Hurler, Hurler-Scheie y Scheie— y que se manifiestan con enfermedad grave, moderada y leve, respectivamente. Los trastornos de las MPS I no pueden distinguirse unos de otros midiendo la actividad enzimática; por tanto, normalmente el fenotipo de MPS I se asigna en función de criterios clínicos. Se ha clonado el gen de la iduronidasa y con el tiempo las correlaciones genotipo-fenotipo pueden llevar a una clasificación más temprana y exacta.

El síndrome de Hunter (MPS II) está causado por una deficiencia de iduronato sulfatasa. Se clasifica en fenotipos leve y grave en función de la valoración clínica. El inicio de la enfermedad suele producirse entre los 2 y los 4 años de edad. Los niños afectados desarrollan rasgos faciales toscos, estatura baja, deformidades esqueléticas, rigidez articular y retraso mental. El gen que codifica la iduronato sulfatasa está compuesto por nueve exones que ocupan 24 kb. El 20% de todas las mutaciones identificadas son deleciones grandes y la mayoría de las restantes son mutaciones de sentido erróneo y finalizadoras.

El tratamiento sintomático ha sido el tratamiento de referencia de la MPS durante muchos años. Más recientemente, se ha conseguido la restauración de la actividad enzimática endógena mediante trasplante de médula ósea (TMO) o reposición enzimática con enzima recombinante. El TMO se ha convertido en la piedra angular del tratamiento de las personas con síndrome de Hurler y ha demostrado que mejora los rasgos faciales toscos, la obstrucción de las vías respiratorias altas y la enfermedad cardíaca. Además, parece mitigar el deterioro neurológico, aunque los resultados a largo plazo todavía están en investigación. El TMO no ha tenido tanto éxito en otras MPS. En general, el TMO también está asociado con una morbimortalidad sustancial. La reposición enzimática para el síndrome de Hurler fue aprobada por la U.S. Food and Drug Administration en 2003 y ha demostrado que mejora la hepatoesplenomegalia y la enfermedad respiratoria. Los estudios iniciales sobre la reposición enzimática en el síndrome de Hunter (MPS II) y el síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI) son prometedores.

Los defectos de la degradación de los glucosaminoglucanos causan un grupo heterogéneo de trastornos denominados mucopolisacaridosis (MPS). Todas las MPS se caracterizan por deterioro multiorgánico progresivo, que causa disfunción auditiva, visual, articular y cardiovascular. Estos trastornos pueden distinguirse entre sí mediante estudios clínicos, bioquímicos y moleculares.

TABLA 7-4
Trastornos del almacenamiento lisosómico*

Nombre	Enzima mutante	Cuadro clínico
Tay-Sachs	Hexosaminidasa β (isoenzima A)	Hipotonía, espasticidad, convulsiones, ceguera
Gaucher (tipo 1; no neuropático)	Glucosidasa β	Esplenomegalia, hepatomegalia, infiltración de la médula ósea, normalmente el cerebro no está afectado
Niemann-Pick, tipo 1A	Esfingomielinasa	Hepatomegalia, opacidades de la córnea, deterioro cerebral
Fabry	Galactosidasa α	Parestesia de las manos y los pies, distrofia de la córnea, hipertensión, insuficiencia renal, miocardiopatía
G_{M1} gangliosidosis (infantil)	Galactosidasa β	Organomegalia, disostosis múltiple†, insuficiencia cardíaca
Krabbe	Galactosidasa β	Hipertonicidad, ceguera, sordera, convulsiones, atrofia cerebral (específica de la galactosilceramida)
Leucodistrofia metacromática	Aril sulfatasa A	Ataxia, debilidad, ceguera, atrofia cerebral (tardía-infantil)
Sandhoff	Hexosaminidasa β (total)	Atrofia óptica, espasticidad, convulsiones
Schindler	α-*N*-acetilgalactosaminidasa	Convulsiones, atrofia óptica, retraso
Deficiencia de sulfatasa múltiple	Aril sulfatasa A, B, C	Retraso, rasgos faciales toscos, debilidad, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple

**De los trastornos del almacenamiento lisosómico incluidos en esta tabla, el síndrome de Fabry es recesivo ligado al cromosoma X y el resto son autosómicos recesivos.*
†La disostosis múltiple consiste en una configuración característica de alteraciones óseas, incluyendo cráneo grueso, engrosamiento anterior de las costillas, anomalías vertebrales y huesos largos cortos y gruesos.

Esfingolipidosis (enfermedades del almacenamiento de los lípidos)

Los defectos de la degradación de los esfingolípidos (esfingolipidosis) resultan en su acumulación gradual, lo cual lleva a una disfunción multiorgánica (tabla 7-4). La deficiencia de la enzima lisosómica glucosilceramidasa (también denominada glucocerebrosidasa o glucosidasa β) causa la acumulación de glucosilceramida que provoca enfermedad de Gaucher. Este trastorno, que es la alteración metabólica por acumulación más frecuente en humanos, se caracteriza por visceromegalia (aumento del tamaño de los órganos viscerales), fallo multiorgánico y enfermedad esquelética debilitante. Tradicionalmente, la enfermedad de Gaucher se ha dividido en tres subtipos que pueden distinguirse por el cuadro clínico. El tipo 1 es el más común y no afecta al sistema nervioso central. El tipo 2 es el más grave y muchas veces provoca la muerte en los dos primeros años de vida. La enfermedad de Gaucher de tipo 3 es una forma intermedia entre las otras dos. En la práctica, los fenotipos clínicos se superponen y el espectro de la enfermedad de Gaucher es tan amplio que va desde la muerte uterina hasta las personas que siguen asintomáticas incluso en la vejez.

El grado de afectación de los órganos específicos en la enfermedad de Gaucher determina la evolución clínica de la persona. La esplenomegalia, la hepatomegalia y la enfermedad pulmonar son comunes a los tres tipos clínicos de la enfermedad. La esplenomegalia cursa con anemia, leucocitopenia y trombocitopenia y el infarto esplénico puede causar dolor abdominal. La hepatomegalia puede provocar disfunción hepática, pero la cirrosis y la insuficiencia hepática son infrecuentes.

La enfermedad de Gaucher está causada por más de 200 mutaciones diferentes de *GBA*, el gen que codifica la glucosilceramidasa. La frecuencia de los alelos que causan enfermedad de Gaucher de tipo 1 es especialmente elevada en los judíos asquenazíes, en donde los cinco alelos más frecuentes representan el 97% de todas las mutaciones. Personas con el mismo genotipo pueden tener resultados clínicos muy distintos. No obstante, las personas con al menos un alelo *N370S*, uno de los alelos más frecuentes, no desarrollan enfermedad neurológica primaria y tienden a tener un resultado más leve en general.

Tradicionalmente, el tratamiento de las personas con enfermedad de Gaucher era en gran parte sintomático (p. ej., esplenectomía para el hiperesplenismo, transfusiones de sangre para la anemia). La reposición enzimática puede revertir los síntomas provocados por la afectación del bazo y el hígado. Sin embargo, todavía no se ha determinado la eficacia de la reposición enzimática en el tratamiento de los síntomas neurológicos. Algunas personas con afectación grave, especialmente trastornos neurológicos crónicos, se benefician del TMO.

Las enzimas que funcionan en lisosomas son direccionadas y transportadas al espacio lisosómico a través de vías específicas. El direccionamiento está mediado por receptores que se unen a los marcadores de reconocimiento manosa-6-fosfato fijados a la enzima (esto es, una modificación postraduccional). La síntesis de estos marcadores de reconocimiento es deficiencia en la enfermedad de las células I (mucolipidosis II), así llamada porque se observó al microscopio óptico que el citoplasma de los fibroblastos de las personas afectadas contenía inclusiones. Estas inclusiones representan oligosacáridos, lípidos y glucosaminoglucanos parcialmente degradados. Como consecuencia de la deficiencia de marcador de reconocimiento, las enzimas lisosómicas recién sintetizadas se secretan en el espacio extracelular en lugar de ser direccionadas correctamente a los lisosomas. Las personas con enfermedad de las células I presentan rasgos faciales toscos, anomalías esqueléticas, hepatomegalia, opacidades de la córnea, retraso mental y muerte prematura. No hay un tratamiento específico para la enfermedad de las células I.

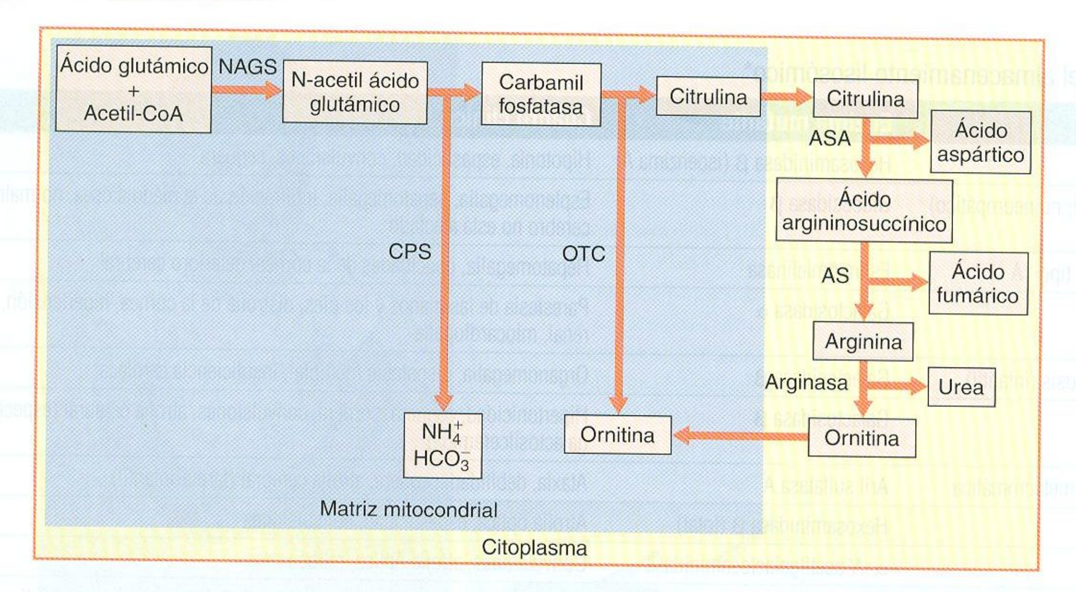


FIGURA 7-9
Diagrama esquemático del ciclo de la urea. AS, argininosuccinasa; ASA, ácido argininosuccínico sintetasa; CoA, coenzima A; CPS, carbamilfosfato sintetasa; NAGS, *N*-acetilglutamato sintetasa; OTC, ornitina transcarbamilasa.

Muchas enzimas lisosómicas diferentes catalizan la degradación de los esfingolípidos, los glucosaminoglucanos, las glucoproteínas y los glucolípidos. Si no se trata, la deficiencia de una enzima lisosómica causa acumulación de sustrato, visceromegalia, disfunción orgánica y muerte prematura. Se han clonado los genes que codifican muchas de las enzimas lisosómicas y en algunos trastornos es eficaz el trasplante de médula ósea y la reposición enzimática.

Trastornos del ciclo de la urea

El papel primario del ciclo de la urea consiste en prevenir la acumulación de desechos nitrogenosos incorporando el nitrógeno a la urea, que posteriormente es excretada por el riñón. Además, el ciclo de la urea es responsable de la síntesis *de novo* de la arginina. El ciclo de la urea consta de cinco reacciones bioquímicas principales (fig. 7-9); se han descrito defectos de cada uno de estos pasos en humanos.

Las deficiencias de carbamil fosfato sintetasa (CPS), ornitina transcarbamilasa (OTC), ácido argininosuccínico sintetasa (ASA) y argininosuccinasa (AS) provocan la acumulación de precursores de la urea como el amoníaco y la glutamina. En consecuencia, las formas de presentación de las personas con deficiencias de CPS, OTC, ASA y AS son similares, con letargo progresivo y coma, y muy parecidas a la forma de presentación del síndrome de Reye. Las personas afectadas manifiestan los síntomas en el período neonatal o en cualquier momento después, y se observa una amplia variabilidad interfamiliar en la gravedad. En cambio, la deficiencia de arginasa causa tetraplejía espástica progresiva y retraso mental. El diagnóstico diferencial de estos trastornos está basado en pruebas bioquímicas.

Cada uno de estos trastornos, excepto la deficiencia de OTC, se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo. Aunque la deficiencia de OTC es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, las mujeres pueden ser portadoras sintomáticas en función, en parte, de la proporción de hepatocitos en los cuales está inactivado el alelo normal. El objetivo del tratamiento de cada trastorno es aportar calorías y proteína suficientes para el crecimiento y el desarrollo normales a la vez que se previene la hiperamonemia.

La deficiencia de OTC, un trastorno ligado al cromosoma X, es el más prevalente de los trastornos del ciclo de la urea, y por este motivo ha sido objeto de un intenso estudio. Se han descrito diversas deleciones exónicas y mutaciones de sentido erróneo y se han observado mutaciones que afectan al procesamiento del RNA.

El ciclo de la urea consta de cinco reacciones bioquímicas principales que convierten los productos de desecho nitrogenosos en urea, que posteriormente es excretada por el riñón. Si no se tratan, los defectos enzimáticos de esta vía provocan acumulación de precursores de la urea, deterioro neurológico progresivo y muerte. Se han clonado los genes que causan la mayoría de estos trastornos, incluyendo el defecto observado con mayor frecuencia, la deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) ligada al cromosoma X.

Producción de energía

La energía para las actividades celulares puede producirse a partir de muchos sustratos diferentes, entre los que se incluyen la glucosa, las cetonas, los aminoácidos y los ácidos grasos. El catabolismo de estos sustratos requiere su división escalonada en moléculas más pequeñas (a través de procesos como el ciclo del ácido cítrico o la oxidación β), seguido del paso de iones de hidrógeno por el sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS). Otra posibilidad es que algunos sustratos se procesen de manera anaeróbica.

El sistema OXPHOS consiste en cinco complejos multiproteínicos que transfieren electrones al O_2. Estos complejos están compuestos de más de 100 polipéptidos y se encuentran en la membrana mitocondrial interna. Trece de estos polipéptidos están codificados por el genoma mitocondrial (v. fig. 5-9) y el resto están codificados por genes nucleares. Así, el ensamblaje y el

funcionamiento del sistema OXPHOS requieren una señalización y un transporte continuos entre el núcleo y la mitocondria. La regulación del sistema OXPHOS está mediada por una gran variedad de factores, incluyendo suministro de O_2, valores hormonales y control de transcripción inducido por metabolitos.

Más de 20 trastornos caracterizados por defectos del sistema OXPHOS tienen su origen en sustituciones, inserciones o deleciones en el genoma mitocondrial y se heredan por vía materna (v. cap. 5). Además, se han aislado los genes nucleares que pueden provocar deleciones del DNA mitocondrial (mtDNA) o depleción del mtDNA, y estos trastornos se heredan siguiendo un patrón autosómico recesivo. Las mutaciones de los genes que afectan al sistema OXPHOS producen fenotipos muy complejos como consecuencia de las diversas necesidades metabólicas de los distintos tejidos y sistemas en las diferentes fases del desarrollo.

La flavoproteína de transferencia de electrones (ETF) y la ETF-ubiquinona oxidorreductasa (ETF-QO) son proteínas codificadas en el núcleo a través de las cuales los electrones pueden penetrar en el sistema OXPHOS. Los defectos hereditarios de cualquiera de estas proteínas causan acidemia glutárica de tipo II, que se caracteriza por hipotonía, hepatomegalia, hipoglucemia hipocetósica o no cetósica y acidemia metabólica. La mayoría de las personas afectadas manifiestan la enfermedad en el período neonatal o poco después, y los niños afectados suelen morir en cuestión de meses a pesar de un tratamiento agresivo.

En la mayor parte de los tejidos, el metabolismo del piruvato tiene lugar a través de la piruvato deshidrogenasa (PDH), el ciclo del ácido cítrico y el sistema OXPHOS. Sin embargo, en los tejidos con actividad glucolítica elevada y capacidad del sistema OXPHOS reducida o ausente, los productos finales del metabolismo son piruvato y ácido láctico (v. fig. 7-3). El lactato se produce mediante la reducción del piruvato y el grueso del lactato circulante normalmente es absorbido por el hígado y convertido en glucosa. Los defectos de las vías del metabolismo del piruvato producen acidemia láctica. El más frecuente de estos trastornos es una deficiencia del complejo de la PDH. Puede estar causada por mutaciones de los genes que codifican uno de los cinco componentes del complejo de la PDH: E_1, E_2, E_3, X-lipoato o PDH fosfatasa. Estos trastornos se caracterizan por diferentes grados de acidemia láctica, retraso del desarrollo y anomalías del sistema nervioso central. Se ha propuesto que los rasgos faciales de algunos niños con deficiencia de PDH son similares a los de los niños con síndrome alcohólico fetal (v. cap. 15, comentario clínico 15-5). También se ha propuesto que el acetaldehído de la circulación de madres con alcoholismo inhibe la PDH en el feto, creando una fenocopia de la deficiencia de PDH.

El fenotipo producido por los defectos del metabolismo de la energía es complejo debido a las diversas demandas oxidativas de los diferentes tejidos y órganos. Una vez diagnosticado el trastorno, el objetivo del tratamiento consiste en usar vías alternativas de producción de energía.

Sistemas de transporte

Muchas veces, el movimiento eficaz de las moléculas entre compartimentos (p. ej., orgánulos, células, el entorno), y, por tanto, atravesando barreras, requiere una macromolécula que conecta los compartimentos y media el transporte a través de la barrera. Las anomalías de estos sistemas de transporte ejercen una multitud de efectos, en función de si es la integridad alterada de la barrera o la acumulación de sustrato lo que tiene un mayor impacto en la fisiología normal.

Cistina

La cistina es del derivado disulfuro del aminoácido cisteína. El transporte anormal de la cistina puede producir dos enfermedades: cistinuria y cistinosis. Ambas se heredan con un patrón autosómico recesivo.

El transporte anormal de la cistina entre las células y el entorno extracelular provoca cistinuria, uno de los trastornos hereditarios del metabolismo más frecuentes. Aunque la cistinuria produce una morbilidad sustancial, es infrecuente que cause muerte prematura. La cistinuria es un trastorno genéticamente heterogéneo causado por un defecto del transporte aminoácido dibásico que afecta a las células epiteliales del aparato gastrointestinal y a los túbulos renales. En consecuencia, se excreta cistina, lisina, arginina y ornitina en la orina en cantidades superiores a lo normal. La cistina es el más insoluble de los aminoácidos; por tanto, una cistina urinaria elevada predispone a la formación de cálculos renales (piedras en el riñón). Las complicaciones de la nefrolitiasis crónica (presencia de cálculos renales) son infección, hipertensión e insuficiencia renal. El tratamiento de la cistinuria consiste en gran parte en aumentar la solubilidad de la cistina. Esto se consigue mediante la administración de cantidades farmacológicas de agua (4-6 l/día), alcalinizando la orina y utilizando fármacos quelantes como la penicilamina.

Basándose en los estudios de la excreción de aminoácidos, la cistinuria se ha dividido en tres fenotipos. La cistinuria de tipo I se ha asociado a mutaciones de sentido erróneo, finalizadoras y de deleción en un gen denominado *familia 3 de portadores solubles, miembro 1 de los transportadores de aminoácidos* (*SLC3A1*). La cistinuria de tipos II y III está causada por mutaciones de un gen denominado *SLC7A9*. *SLC3A1* y *SLC7A9* codifican las subunidades pesadas y ligeras del transportador de aminoácidos $b^{0,+}$ situado en la membrana plasmática de chapa estriada de las células epiteliales de los túbulos proximales del riñón. Los estudios *in vitro* de la proteína mutante *SLC3A1* y *SLC7A9* han demostrado una reducción notable de la actividad de transporte, aportando datos directos del papel de estas proteínas en la cistinuria.

La cistinosis es un trastorno infrecuente causado por una menor capacidad de transportar cistina a través de la membrana lisosómica. Esto produce una acumulación de cristales de cistina en las lisosomas de la mayoría de los tejidos. Las personas afectadas son normales en el nacimiento, pero desarrollan alteraciones electrolíticas, cristales de la córnea, raquitismo y mal crecimiento antes de 1 año de edad. Los daños glomerulares renales son lo bastante graves para requerir diálisis o trasplante en la primera década de vida. Los riñones trasplantados funcionan normalmente, pero aparecen complicaciones crónicas como diabetes mellitus, insuficiencia pancreática, hipogonadismo, miopatía y ceguera. Hasta hace poco, el tratamiento en gran parte era sintomático, incluyendo el trasplante renal. Sin embargo, los fármacos eliminadores de cisteína como la cisteamina han logrado ralentizar el deterioro renal y mejorar el crecimiento. Recientemente se encontró un nuevo gen que codifica una proteína membranaria lisosómica integral que está mutado en las personas con cistinosis.

El fenotipo de los defectos del transporte depende en parte del grado de alteración de la barrera y los compartimentos en los que está comprometido el tráfico normal. El transporte anormal de cistina entre las células y el entorno extracelular causa cistinuria, enfermedad renal e hipertensión. La cistinosis tiene su origen en un defecto del eflujo de cistina del lisosoma; provoca discapacidades crónicas graves y, si no se trata, muerte.

Metales pesados

Muchas de las enzimas que controlan los procesos metabólicos requieren el funcionamiento correcto y eficaz de otros factores (**cofactores**). Normalmente, estos cofactores son oligoelementos como iones de metales pesados (metales que son más densos que los de los dos primeros grupos de la tabla periódica). Al menos 12 oligoelementos son esenciales para los humanos. Por ejemplo, un ión de cinc actúa como cofactor en la anhidrasa carbónica, situando un ión hidróxido junto al dióxido de carbono para facilitar la formación de bicarbonato. Aunque el aporte suficiente de oligoelementos es fundamental para el metabolismo normal, las cantidades excesivas de metales pesados circulantes o almacenados son altamente tóxicas. En consecuencia, una compleja serie de proteínas de transporte y almacenamiento controla precisamente la homeostasis de los metales pesados. Las anomalías de estas proteínas causan disfunción progresiva de varios órganos, y si no se tratan, con frecuencia provocan la muerte prematura. Se han descrito trastornos humanos que alteran la homeostasis normal del cobre (enfermedad de Wilson, enfermedad de Menkes, síndrome del asta occipital), el hierro (hemocromatosis hereditaria; comentario clínico 7-2) y el cinc (acrodermatitis enteropática hereditaria).

Cobre

El cobre es absorbido por las células epiteliales del intestino delgado y posteriormente distribuido por varias proteínas chaperonas que lo transporta a diferentes lugares de la célula (p. ej., enzimas citoplásmicas que utilizan el cobre como cofactor, enzimas de las mitocondrias). Parte del hierro es transportado al hígado para su incorporación a proteínas que lo distribuyen a otras partes del cuerpo (p. ej., el cerebro). El exceso de cobre en los hepatocitos se secreta en la bilis y se excreta del cuerpo.

La enfermedad de Menkes es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X descrito en 1962 por John Menkes, que lo estudió en cinco hermanos de sexo masculino que murieron antes de los 3 años de edad. La enfermedad de Menkes se caracteriza por retraso mental, convulsiones, hipotermia, cabello ensortijado e hipopigmentado (pili torti), pliegues en la piel, rotura arterial y muerte en la primera infancia. En los pacientes con enfermedad de Menkes, el cobre puede ser absorbido por el epitelio gastrointestinal, pero no pasar eficazmente de estas células al torrente sanguíneo. En consecuencia, cuando se mudan las células intestinales, el cobre atrapado se excreta del cuerpo. La falta de cobre disponible provoca una deficiencia general de cobre.

El cobre es un factor necesario en la tirosinasa, la lisiloxidasa, la superóxido dismutasa, la citocromo c oxidasa y la dopamina hidroxilasa β. La menor disponibilidad de cobre provoca la alteración de la función enzimática, lo que explica las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad de Menkes. Por ejemplo, la lisiloxidasa es necesaria para el enlace cruzado del colágeno y la elastina; por tanto, un enlace cruzado ineficaz provoca debilitamiento de las paredes vasculares y laxitud de la piel. El tratamiento de la enfermedad de Menkes consiste en la restauración de los valores normales de cobre en el cuerpo. Dado que en los pacientes con enfermedad de Menkes el cobre no puede absorberse a través en el aparato gastrointestinal, debe administrarse mediante una vía alternativa como, por ejemplo, inyecciones subcutáneas. Los pacientes así tratados han demostrado cierta mejoría clínica. No obstante, ninguna de las anomalías se corrige o previene por completo. Basándose en estudios animales en un modelo animal de la enfermedad de Menkes, el ratón moteado, se ha propuesto que el tratamiento de la enfermedad de Menkes sería más eficaz si se iniciara en la mitad de la gestación. En consecuencia, se está investigando el tratamiento prenatal.

A diferencia de la enfermedad de Menkes, en la cual la deficiencia de cobre es la causa de la enfermedad, la enfermedad de Wilson se debe a un exceso de cobre producido por la excreción defectuosa del cobre en las vías biliares. Esto provoca enfermedad hepática progresiva y anomalías neurológicas. La enfermedad de Wilson, un trastorno autosómico recesivo, fue descrita originalmente por Kinnear Wilson en 1912 y denominada degeneración hepatolenticular debido a la destrucción terminal del hígado y el cerebro. Sólo en la década de 1940 se hizo evidente que estas manifestaciones se debían a la acumulación de cobre. Hasta la década de 1990 no se produjeron nuevos avances en el conocimiento del defecto subyacente a la enfermedad de Wilson.

Normalmente, los pacientes con enfermedad de Wilson presentan enfermedad hepática aguda o crónica en la infancia. Si la enfermedad de Wilson no se trata, la enfermedad hepática avanza de manera progresiva y provoca insuficiencia hepática, cirrosis y fallo hepático. En general, los adultos desarrollan síntomas neurológicos como disartria (incapacidad de articular palabras correctamente) y coordinación reducida. La acumulación de cobre también puede provocar artropatía (inflamación de las articulaciones), miocardiopatía (funcionamiento anormal del músculo cardíaco), daños renales e hipoparatiroidismo (secreción reducida de hormona paratiroidea o respuesta reducida a la misma). El depósito de cobre en la membrana de Descemet (en el limbus de la córnea) produce un signo característico en el ojo (el anillo de Kayser-Fleischer), que está presente en el 95% de la totalidad de los pacientes con enfermedad de Wilson y en el 100% de los pacientes con enfermedad de Wilson con síntomas neurológicos.

Para confirmar el diagnóstico de la enfermedad de Wilson pueden realizarse pruebas bioquímicas. Los signos incluyen ceruloplasmina sérica reducida, cobre sérico libre elevado, excreción elevada de cobre en la orina y depósito elevado de cobre en el hígado. El indicador más sensible de la enfermedad de Wilson es la incorporación reducida de cobre en células cultivadas *in vitro*. El tratamiento de esta enfermedad consiste en reducir la carga de cobre acumulado mediante el uso de fármacos quelantes como la penicilamina y el tetratiomolibdato de amonio.

En 1993 se clonó el gen responsable de la enfermedad de Menkes, *ATP7A*. Codifica una adenosina trifosfatasa con seis copias en tándem de una secuencia de fijación a metales pesados homóloga a las proteínas bacterianas previamente identificadas que confieren resistencia a los metales pesados tóxicos. La elevada conservación de la secuencia entre las secuencias de fijación humanas y bacterianas indicaban que *ATP7A* desempeñaba un papel importante en la regulación del transporte de iones de metales pesados. *ATP7A* estaba expresado en varios tejidos pero



COMENTARIO CLÍNICO 7-2

Hemocromatosis hereditaria

El término **hemocromatosis** alude a todos los trastornos caracterizados por un almacenamiento excesivo de hierro. Un subgrupo de estos trastornos son hereditarios y pueden estar causados por mutaciones de uno o varios genes diferentes. La forma más frecuente de hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del hierro en el cual el intestino delgado absorbe demasiado hierro, que se acumula en diversos órganos como el hígado, el riñón, el corazón, las articulaciones y el páncreas. Fue descrito por Von Recklinghausen, el mismo médico que describió la neurofibromatosis 1, en 1889. Aproximadamente 1 de cada 8 individuos del norte de Europa es portador de HH, y 1 de cada 200 o 400 personas es un homocigoto. Aunque la penetrancia del genotipo causante de la enfermedad es incompleta (como se comenta más adelante), la HH es uno de los trastornos genéticos más frecuentes en las personas de ascendencia europea. Su prevalencia es mucho menor en las poblaciones asiáticas y africanas.

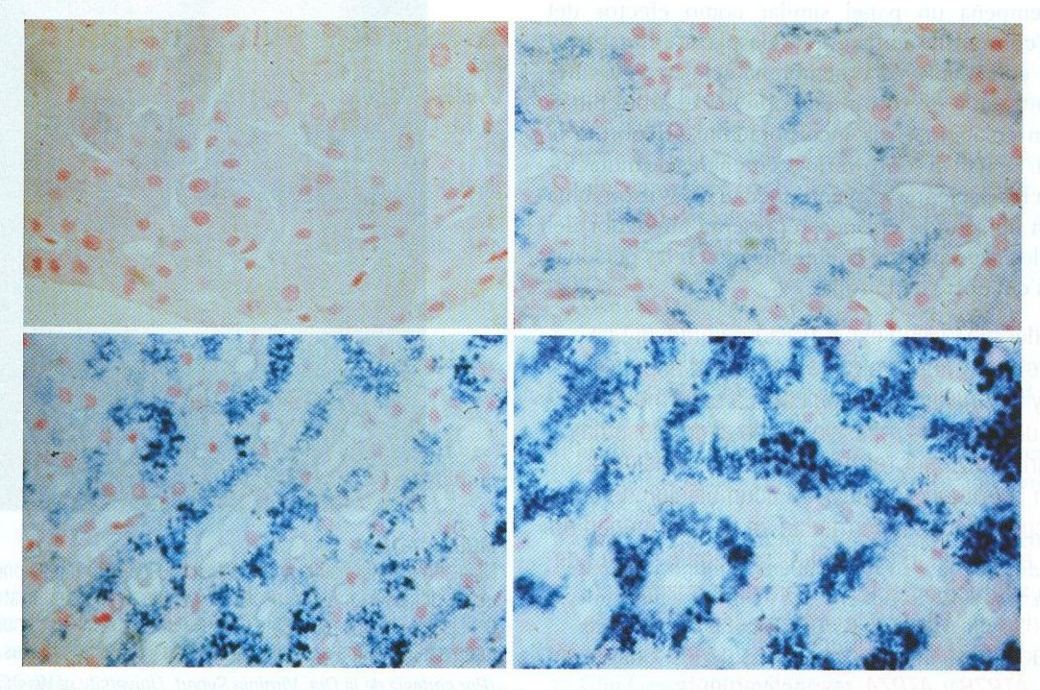
El síntoma más habitual de la HH es la fatiga, aunque la forma de presentación de los pacientes con HH puede variar de manera considerable. Otras manifestaciones son dolor articular, disminución de la libido, diabetes, aumento de la pigmentación de la piel, miocardiopatía, hipertrofia hepática y cirrosis. Unos parámetros anormales del hierro sérico pueden identificar a la mayoría de los varones con sobrecarga de hierro, pero la HH no se detecta en muchas mujeres premenopáusicas. La prueba diagnóstica más sensible de la HH es una biopsia hepática con tinción histoquímica de la hemosiderina (una forma de hierro almacenado).

Ya en la década de 1970, una mayor frecuencia del alelo del antígeno leucocitario humano HLA-A3 en los pacientes con HH indicaba que podía haber un gen HH situado cerca de la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6p. Estudios de ligamiento posteriores confirmaron esta hipótesis a finales de la década de 1970, pero el gen de la HH no se clonó hasta 1996. El gen de la HH es un gen de tipo HLA de clase I altamente expresado, *HFE*. El producto génico es una proteína de la superficie celular que se une al receptor de la transferrina (la transferrina transporta moléculas de hierro), superponiéndose al sitio de unión de la transferrina e inhibiendo la captación de hierro mediada por ésta. No obstante, esto no afecta directamente al transporte del hierro del intestino delgado. Al contrario, se cree que esta interacción está implicada en la capacidad de la célula de notar los valores de hierro. Esta función está alterada en las personas con mutaciones de *HFE*, lo que resulta en una absorción excesiva de hierro del intestino delgado y en una sobrecarga de hierro. Así, la hemocromatosis no está causada por un defecto de una proteína transportadora de hierro, sino por un defecto de la regulación del transporte.

Una única mutación de sentido erróneo que provoca la sustitución de cisteína por tirosina en un dominio de unión a la microglobulina β_2 representa el 85% de la totalidad de las mutaciones causantes de HH. Un único haplotipo ancestral predomina en los europeos, lo que indica que el hecho de tener al menos una copia del gen de la HH confería una ventaja selectiva. Dado que la deficiencia de hierro afecta al menos a una tercera parte de la población mundial y es significativamente menos frecuente en los heterocigotos para la HH, es probable que esto explique la mayor incidencia de la HH en muchas poblaciones.

El tratamiento de la HH consiste en la reducción del hierro acumulado en el cuerpo. Esto se consigue mediante flebotomía en serie o de un fármaco quelante del hierro como la deferoxamina. Según la cantidad de hierro almacenada, la vuelta a una concentración normal de hierro puede llevar unos años. Sin embargo, la reducción del hierro previene nuevos daños hepáticos, cura la miocardiopatía, recupera la pigmentación cutánea normal y podría mejorar la diabetes. Las personas que no han desarrollado daños hepáticos irreversibles tienen una esperanza de vida casi normal.

La penetrancia estimada de la HH depende de la edad y el sexo de la persona y de si la presencia de enfermedad se mide por signos histológicos como fibrosis hepática o síntomas clínicos. La mayoría de los varones homocigóticos para una mutación causante de HH no desarrollan síntomas clínicos y quienes lo hacen rara vez son sintomáticos antes de los 40 años de edad. El porcentaje de mujeres homocigóticas que desarrollan síntomas clínicos es aún menor. Si se observan síntomas, normalmente aparecen unos 20 años después que en los varones, porque la acumulación de hierro en las mujeres está templada por las pérdidas de hierro durante la menstruación, la gestación y la lactancia.



Comparación de la tinción de la hemosiderina del hígado normal *(arriba a la izquierda)* con la tinción de la hemosiderina de hígados de personas afectadas de hemocromatosis (*arriba a la derecha, abajo a la derecha* y *abajo a la izquierda*). Obsérvese el grado variable de depósito elevado de hemosiderina en los hígados de los homocigotos para la HH. Esto daña el hígado, altera su funcionamiento y puede provocar cirrosis y cáncer hepático.

no en el hígado, lo que permite suponer que un gen similar que se expresa en el hígado podría causar la enfermedad de Wilson. Partes del gen *ATP7A* se emplearon como sonda para detectar la presencia de un gen similar en el cromosoma 13 (la ubicación conocida de un gen *WND*, revelada mediante análisis de ligamiento). Esta estrategia permitió la clonación en 1993 de *ATP7B*, el gen que, cuando está mutado, causa enfermedad de Wilson. El producto proteínico es altamente homólogo (76% de homología de aminoácidos) al del *ATP7A*. A diferencia de *ATP7A*, *ATP7B* se expresa predominantemente en el hígado y el riñón, los principales sitios de afectación en la enfermedad de Wilson.

Normalmente la proteína ATP7A está situada en la red de Golgi en el interior de una célula, donde suministra cobre a diversas enzimas. Cuando el cobre en una célula epitelial del intestino delgado supera una concentración determinada, ATP7A lo redistribuye en la membrana celular y lo bombea al torrente sanguíneo. Cuando las concentraciones de cobre descienden, ATP7A regresa a la red de Golgi. Así, está implicada en el eflujo de cobre al torrente sanguíneo. ATP7A también es un importante transportador de cobre a través de la barrera hematoencefálica.

Se han observado diversas mutaciones de sentido erróneo, finalizadoras y del sitio de empalme en *ATP7A* en pacientes con enfermedad de Menkes. Aproximadamente entre el 15 y el 20% de las mutaciones de *ATP7A* son deleciones grandes. Varias mutaciones de sitios de empalme de *ATP7A* se han asociado a otro trastorno denominado síndrome del asta occipital (también conocido como cutis laxa ligada al cromosoma X o síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IX), que se caracteriza por retraso mental leve, divertículos vesiculares y uretrales (hernias de tipo fondo de saco a través de la pared), laxitud cutánea y articular y astas occipitales (el hueso más posterior de la bóveda craneal) osificadas. Estas mutaciones permiten la producción de una pequeña cantidad de proteína normal y evitan la aparición de síntomas neurológicos graves.

ATP7B desempeña un papel similar como efector del transporte del cobre. Sin embargo, se desplaza entre la red de Golgi y los endosomas o la membrana celular de los hepatocitos y controla la excreción de cobre en el árbol biliar. ATP7B también colabora en la incorporación de cobre a la ceruloplasmina. Se han descrito varios centenares de mutaciones distintas en los pacientes con enfermedad de Wilson. Una única mutación de sentido erróneo representa alrededor del 40% de los alelos causantes de la enfermedad en las personas de ascendencia del norte de Europa.

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por enfermedad hepática progresiva y anomalías neurológicas. La enfermedad de Menkes es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por retraso mental, convulsiones y muerte en la primera infancia. La acumulación de un exceso de cobre causa enfermedad en la enfermedad de Wilson, y la enfermedad de Menkes se debe a la falta de cobre y a la alteración del funcionamiento enzimático. La enfermedad de Wilson y la enfermedad de Menkes están causadas por mutaciones de dos genes altamente homólogos, *ATP7B* y *ATP7A*, respectivamente.

Cinc

La acrodermatitis enteropática (AE) está causada por un defecto de la absorción del cinc en el aparato intestinal. Las personas con AE experimentan retraso del crecimiento, diarrea, disfunción del sistema inmunitario y dermatitis (inflamación de la piel) grave que normalmente afecta a la piel de los genitales y las nalgas, en torno a la boca y en las extremidades (fig. 7-10). Normalmente los niños manifiestan los síntomas después de la introducción de la alimentación complementaria y la AE puede ser mortal si no se trata con dosis elevadas de cinc complementario, que tiene efectos curativos. La AE está causada por mutaciones de *SLC39A4*, que codifica una supuesta proteína transportadora de cinc que se expresa en la membrana atípica de la célula epitelial del intestino delgado. Se ignora si las personas con AE pueden absorber pequeñas cantidades de cinc a través de una forma mutante de este transportador o si existe otro transportador que también puede transportar cinc cuando se administra en dosis elevadas.



FIGURA 7-10
Niña con acrodermatitis enteropática causada por mutaciones de *SLC39A4*, que codifica una proteína necesaria para la absorción intestinal del cinc. La deficiencia de cinc resultante produce un exantema escamoso de color rojo en torno a la boca, los genitales, las nalgas y las extremidades.
(Por cortesía de la Dra. Virginia Sybert, University of Washington.)

Preguntas de estudio

1. Garrod halló que la alcaptonuria es más frecuente en los hijos de parejas consanguíneas. Explique esta observación. En general, ¿cuál es la relación entre el coeficiente de parentesco y la prevalencia de un error congénito del metabolismo?
2. Si muchas reacciones metabólicas pueden darse en ausencia de una enzima, explique cómo una actividad enzimática reducida o ausente puede producir enfermedad.
3. A pesar de la baja prevalencia de la mayoría de los trastornos metabólicos, ¿por qué es importante entender la patogenia de los errores congénitos del metabolismo?
4. Describa tres tipos de procesos metabólicos y dé ejemplos de trastornos que alteren cada uno de ellos.
5. Se diagnostica galactosemia en un recién nacido de una semana de edad, pero la actividad de la GAL-1-P uridiltransferasa es normal. Interprete estos resultados y expliqué cómo mutaciones de genes diferentes pueden producir un fenotipo similar.
6. La prevalencia de la PKU varía entre 1/10.000 y menos de 1/100.000. Explique cómo las tasas de prevalencia de los errores congénitos del metabolismo pueden variar tanto entre diferentes grupos étnicos.
7. Una mujer de 18 años de edad acude a su consulta solicitando asesoramiento prenatal. Tenía un hermano pequeño que murió por un defecto de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos con unos meses de edad. ¿Qué riesgo hay de que tenga un hijo afectado? Explique su respuesta.
8. Una niña de 8 años de edad desarrolla hiperamonemia y se encuentra en estado crítico. Las pruebas bioquímicas realizadas en una biopsia hepática confirman que tiene deficiencia de OTC. ¿Qué prueba genética pediría a continuación? ¿Por qué?
9. Los trastornos del sistema OXPHOS se asocian habitualmente a concentraciones elevadas del ácido láctico en la sangre. Explique esta observación.
10. Supuestamente, los polimorfismos que afectan al metabolismo se han conservado mediante la selección porque ofrecen una ligera ventaja a los heterocigotos. Dé un ejemplo de cómo estos polimorfismos podrían haber sido una ventaja para un grupo de cazadores-recolectores hace 10.000 años.

Bibliografía recomendada

Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. Lancet. 2007;370:1855–60.

Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. N Engl J Med. 2008;358:221–30.

Andrews NC. Metal transporters and disease. Curr Opin Chem Biol. 2002;6:181–6.

Beutler E. Hemochromatosis: Genetics and pathophysiology. Ann Rev Med. 2006;57:331–47.

Bosch AM. Classical galactosemia revisited. J Inherit Metab Dis. 2006;29:516–25.

Burrow TA, Hopkin RJ, Leslie ND, et al. Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage diseases. Curr Opin Pediatr. 2007;19:628–35.

De Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LWJ. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: Correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. J Med Genet. 2007;44:673–88.

James PM, Levy HL. The clinical aspects of newborn screening: Importance of newborn screening follow-up. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2006;12:246–54.

Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet. 2005;365:2125–36.

Nassogne MC, Heron B, Touaita G, et al. Urea cycle defects: Management and outcome. J Inherit Metab Dis 2005;28:407–14.

Rinaldo P, Matern D. Fatty acid oxidation disorders. Annu Rev Physiol. 2002;64:477–502.

Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. Pediatrics. 2003;111:1399–406.

Scott CR. The genetic tyrosinemias. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2006;142:121–6.

Scriver CR, Sly WS, Childs B, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Nueva York: McGraw-Hill; 2001.

Scriver CR. The PAH gene, phenylkentonuria, and a paradigm shift. Hum Mutation. 2007;28:831–45.

Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. Nat Genet. 2006;39:31–40.

Wappner R, Cho S, Kronmal RA, et al. Management of phenylketonuria for optimal outcome: A review of guidelines for phenylketonuria management and a report of surveys of parents, patients, and clinic directors. Pediatrics. 1999;104:e68.

Yu H, Patel SB. Recent insights into Smith-Lemli-Opitz syndrome. Clin Genet. 2005;68:383–91.

Capítulo 8

MAPEO E IDENTIFICACIÓN DE GENES

La identificación de las mutaciones que causan enfermedad es un foco fundamental de la genética médica. A menudo este proceso empieza con el mapeo de las mutaciones presentes en las personas afectadas en ubicaciones específicas de los cromosomas. Con la finalización del Proyecto Genoma Humano (v. cuadro 8-2 en un punto posterior de este capítulo), se conocen las ubicaciones de prácticamente todos los genes humanos del genoma. La disponibilidad de estos datos, junto con los espectaculares avances de la tecnología genética molecular y los importantes descubrimientos en el análisis estadístico de los datos genéticos, ha acelerado en gran medida el mapeo de las mutaciones causantes de enfermedad. Sin embargo, todavía se ignoran las alteraciones genéticas específicas responsables de la mayoría de los fenotipos patológicos hereditarios (esto es, qué gen o genes contribuye a qué enfermedad). En estos momentos hay mucha investigación dedicada a descubrir estas mutaciones genéticas y sus consecuencias. A medida que avancen estos trabajos, seguramente progresará nuestro conocimiento de la base biológica de la enfermedad génica.

El mapeo de los genes causantes de enfermedad es un paso importante para comprender, diagnosticar y, en el futuro, tratar la enfermedad génica. Cuando se determina la ubicación exacta de un gen causante de enfermedad, con frecuencia es posible dar un pronóstico más exacto a las personas en riesgo de una enfermedad génica. A menudo, un importante paso siguiente es la clonación del gen (como se comenta en el cap. 3, *clonación* alude a la inserción de un gen en un vector para poder hacer copias, o clones). Una vez clonado un gen, es posible estudiar directamente su secuencia de DNA y su producto proteínico. Esto puede contribuir a nuestro conocimiento de la causa real de la enfermedad. Además, la clonación génica puede abrir la vía a la fabricación de un producto génico normal mediante técnicas de DNA recombinante, permitiendo el tratamiento más eficaz de una enfermedad génica. Por ejemplo, el factor de coagulación VIII recombinante se emplea para tratar la hemofilia A, como se dijo en el capítulo 5, y en el tratamiento de la diabetes de tipo 1 se utiliza insulina recombinante. La terapia génica —modificar genes de personas con una enfermedad génica— también se convierte en una posibilidad. Así, el mapeo génico contribuye directamente a muchos de los objetivos primarios de la genética médica.

Este capítulo describe los métodos empleados habitualmente en el mapeo y en la identificación de genes. Pueden distinguirse dos tipos principales de mapeo génico. En el **mapeo génico** se emplea la frecuencia de los entrecruzamientos meióticos entre los loci para estimar las distancias entre loci. El **mapeo físico** implica el uso de métodos citogenéticos, moleculares y computacionales para determinar las ubicaciones físicas reales de las mutaciones causantes de enfermedad en los cromosomas. En secciones posteriores de este capítulo se describe cómo las técnicas de mapeo permiten la caracterización de los genes causantes de enfermedad y, por tanto, una predicción más exacta del riesgo de enfermedad en las familias.

MAPEO GÉNICO

Análisis de ligamiento

Una de las leyes de Gregor Mendel, el principio de la transmisión independiente, afirma que los genes de un individuo se transmitirán a la siguiente generación independientemente unos de otros (v. cap. 4). Mendel no sabía que los genes están situados en cromosomas y que los genes situados cerca unos de otros en el mismo cromosoma se transmiten juntos y no de manera independiente. Así, el principio de la transmisión independiente es cierto para la mayoría de los pares de loci, pero no para los que ocupan la misma región de un cromosoma. Se dice que estos loci están **ligados**.

En la figura 8-1 se describen dos loci, A y B, que están situados cerca uno del otro en el mismo cromosoma. Un tercer locus, C, está situado en otro cromosoma. En el individuo de nuestro ejemplo, cada uno de estos loci tiene dos alelos, designados *1* y *2*. A y B están ligados, por lo que A_1 y B_1 se heredan juntos. Dado que A y C se encuentran en cromosomas distintos y, por tanto, no están ligados, sus alelos siguen el principio de la transmisión independiente. Por este motivo, si el proceso de la meiosis sitúa A_1 en un gameto, la probabilidad de que C_1 se encuentre en el mismo gameto es del 50%.

Recuérdese del capítulo 2 que a veces los cromosomas homólogos intercambian partes de su DNA durante la profase I (es lo que conoce como **entrecruzamiento**). El cromosoma medio experimenta entre uno y tres sucesos de entrecruzamiento durante la meiosis. Como resultado del entrecruzamiento, pueden formarse nuevas combinaciones de alelos en un cromosoma. Consideremos de nuevo los loci ligados, A y B, de la figura 8-1. Los alelos A_1 y B_1 están situados cerca uno del otro en un cromosoma, y los alelos A_2 y B_2 se encuentran en el cromosoma homólogo. La combinación de alelos de cada cromosoma es un **haplotipo** (de «genotipo haploide»). Los dos haplotipos de este individuo se designan A_1B_1/A_2B_2. Tal

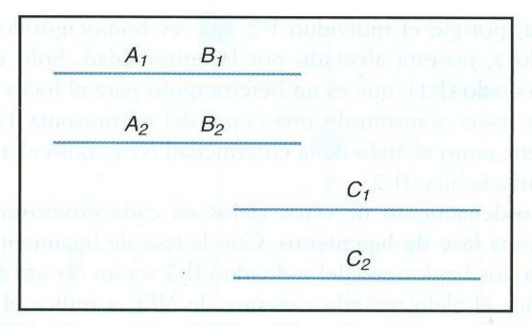


FIGURA 8-1
Los loci *A* y *B* están ligados en el mismo cromosoma, por lo que normalmente los alelos A_1 y B_1 se heredan juntos. El locus *C* se encuentra en un cromosoma diferente, por lo que no está ligado a *A* y *B* y sus alelos se transmiten independientemente de los de *A* y *B*.

como muestra la figura 8-2*A*, en ausencia de entrecruzamiento A_1B_1 estarán en un gameto y A_2B_2 en el otro. Pero cuando se produce un entrecruzamiento, se hallarán nuevas combinaciones de alelos, A_1B_2 y A_2B_1, en los dos gametos (v. fig. 8-2*B*). El proceso de formación de estos nuevos ordenamientos de alelos se denomina **recombinación**. Sin embargo, el entrecruzamiento no lleva necesariamente a una recombinación, porque puede producirse un **entrecruzamiento doble** entre dos loci, lo que resultaría en ausencia de recombinación (v. fig. 8-2*C*).

Tal como muestra la figura 8-3, los entrecruzamientos tienen más probabilidades de producirse entre loci que están situados lejos en un cromosoma que entre loci que están situados cerca uno del otro. Así, la distancia entre dos loci puede inferirse calculando la frecuencia en que se producen recombinaciones en las familias (es lo que se denomina **frecuencia de recombinación**). Si en una serie amplia de meiosis estudiadas en familias, los alelos de *A* y *B* sufren una recombinación el 5% de las veces, la frecuencia de recombinación de *A* y *B* es del 5%.

La distancia genética entre dos loci se mide en **centimorgans** (**cM**), en honor a T. H. Morgan, que descubrió el proceso de entrecruzamiento en 1910. Un cM equivale aproximadamente a una frecuencia de recombinación del 1%. La relación entre frecuencia de recombinación y distancia genética es aproximada, porque los entrecruzamientos dobles no producen ninguna recombinación. Así, la frecuencia de recombinación subestima la distancia en el mapa, sobre todo porque la frecuencia de recombinación es superior en un 10% aproximadamente. Se han elaborado fórmulas matemáticas para corregir esta subestimación.

Se dice que los loci situados en el mismo cromosoma son **sintéticos** (que significa «misma hebra»). Si dos loci sintéticos se encuentran a 50 cM de distancia, se considera que no están ligados. Esto se debe a que su frecuencia de recombinación, del 50%, es equivalente a la transmisión independiente, como en el caso de los alelos de loci que se encuentran en cromosomas diferentes. (Para comprender esto, piense en los cromosomas que se muestran en la fig. 8-1: si una persona transmite el alelo A_1, la probabilidad de que también transmita el alelo C_1, que se encuentra en otro cromosoma, es del 50%, y la probabilidad de que transmita el alelo C_2 es también del 50%.)

> Los entrecruzamientos entre loci del mismo cromosoma pueden producir recombinación. Se dice que los loci del mismo cromosoma que recombinan menos del 50% de las veces están ligados. La distancia entre loci puede expresarse en centimorgans (cM); 1 cM representa una frecuencia de recombinación del 1% aproximadamente.

Las frecuencias de recombinación pueden calcularse observando la transmisión de los genes en las genealogías. La

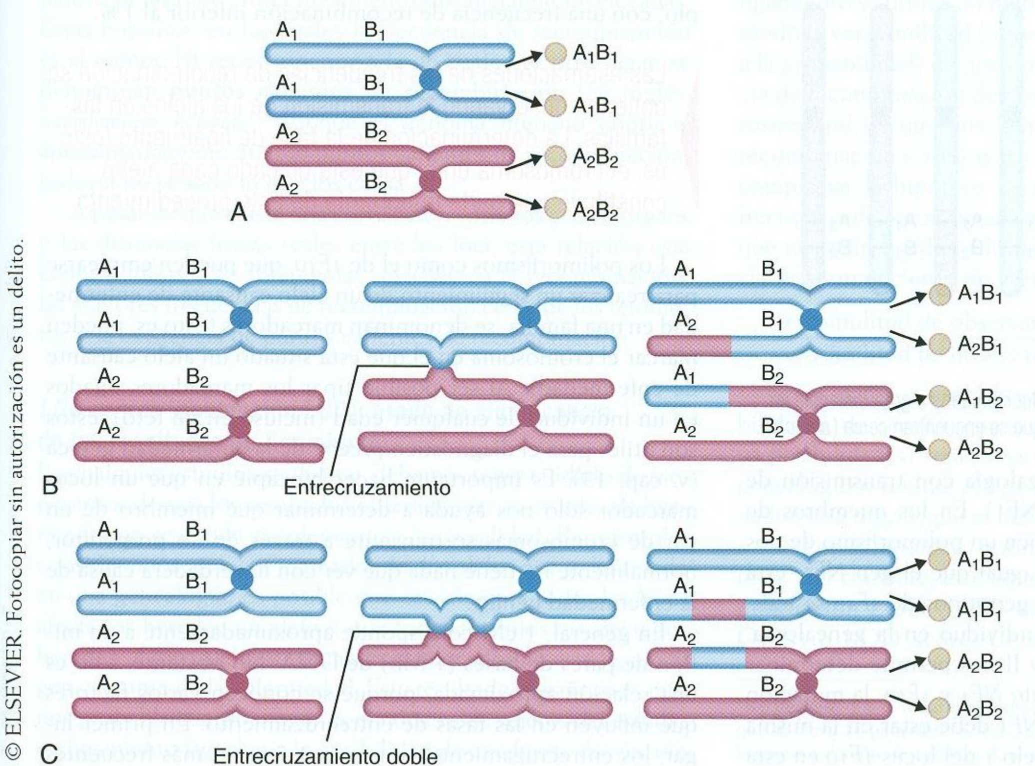


FIGURA 8-2
Resultados genéticos del entrecruzamiento. **A**, Ausencia de entrecruzamiento: A_1 y B_1 permanecen juntos después de la meiosis. **B**, Un entrecruzamiento entre *A* y *B* provoca una recombinación: A_1 y B_2 se heredan juntos en un cromosoma y A_2 y B_1 se heredan juntos en otro cromosoma. **C**, Un entrecruzamiento entre *A* y *B* resulta en ausencia de recombinación de alelos. *(Modificado de McCance KL, Huether SE. Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. 5.ª ed. St Louis: Mosby; 2005.)*

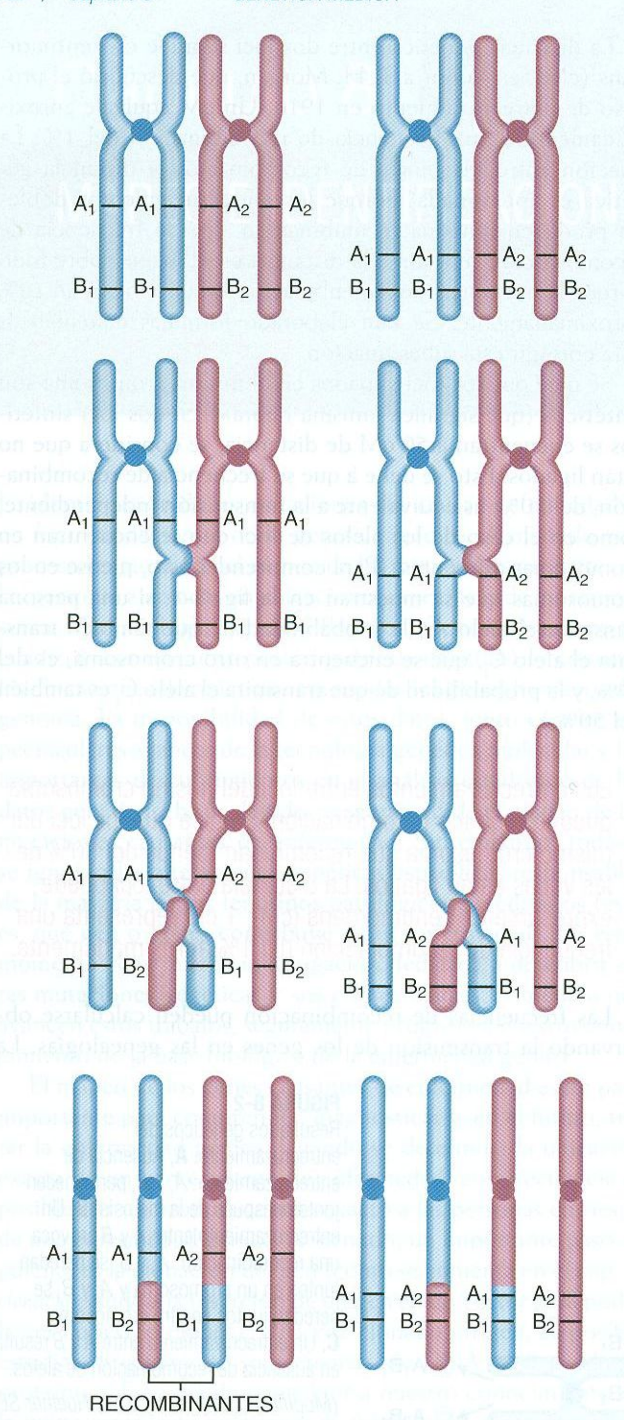


FIGURA 8-3
El entrecruzamiento es más probable entre loci situados a gran distancia en los cromosomas (*izquierda*) que entre los que se encuentran cerca (*derecha*).

figura 8-4 es un ejemplo de genealogía con transmisión de la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). En los miembros de esta genealogía se ha tipado también un polimorfismo de dos alelos, denominado *1F10*, que, al igual que el gen *NF1*, está situado en el cromosoma 17. Los genotipos de *1F10* se indican debajo del número de cada individuo en la genealogía. El examen de las generaciones I y II nos permite determinar que, *suponiendo que haya ligamiento entre NF1 y 1F10*, la mutación causante de enfermedad del gen *NF1* debe estar en la misma copia del cromosoma 17 que el alelo *1* del locus *1F10* en esta familia, porque el individuo I-2, que es homocigótico para el alelo 2, no está afectado por la enfermedad. Sólo el padre afectado (I-1), que es un heterocigoto para el locus *1F10*, podría haber transmitido una copia del cromosoma 17 que contiene tanto el alelo de la enfermedad *NF1* como el alelo *1* de *1F10* a la hija (II-2).

El ordenamiento de estos alelos en cada cromosoma se denomina **fase de ligamiento**. Con la fase de ligamiento conocida, los haplotipos del individuo II-2 serían *N1/n2*, donde *N* indica el alelo mutado causante de *NF1*, *n* indica el alelo normal, y *1* y *2* son los dos alelos de *1F10* (en otras palabras, el individuo II-2 tiene una copia del cromosoma 17 que contiene tanto la mutación causante de la enfermedad *N* como el alelo *1* de *1F10*, y su otra copia del cromosoma 17 contiene el alelo normal *n* y el alelo *2* de *1F10*). El esposo de esta mujer (individuo II-1) no está afectado por la enfermedad y es un homocigoto para el alelo 2 en *1F10*. Debe de tener los haplotipos *n2/n2*. Si los loci *NF1* y *1F10* están ligados, los hijos de esta unión que están afectados por *NF1* deberían tener normalmente el alelo *1* de *1F10*, y los no afectados, el alelo *2*. Esto se cumple en siete de los ocho hijos de la generación III. En un caso se ha producido una recombinación (individuo III-6). Esto arroja una frecuencia de recombinación de 1/8 o del 12,5%, lo que respalda la hipótesis del ligamiento entre los loci de *NF1* y *1F10*. Una frecuencia de recombinación del 50% respaldaría la hipótesis de que los dos loci no están ligados. Obsérvese que la genealogía nos permite determinar la fase de ligamiento del individuo II-2, pero no si tuvo lugar una recombinación en el gameto transmitido a II-2 por su padre. Así, la frecuencia de recombinación sólo se estima en los descendientes de II-2.

En la práctica real, se emplearía una muestra de familias mucho mayor para garantizar la exactitud estadística de este resultado. En ese caso revelaría que, en realidad, *1F10* y *NF1* están mucho más ligados que lo que indica el presente ejemplo, con una frecuencia de recombinación inferior al 1%.

Las estimaciones de las frecuencias de recombinación se obtienen observando la transmisión de los alelos en las familias. La determinación de la fase de ligamiento (esto es, el cromosoma en el que está ubicado cada alelo) constituye una parte importante de este procedimiento.

Los polimorfismos como el de *1F10*, que pueden emplearse para realizar un seguimiento de un alelo causante de enfermedad en una familia, se denominan marcadores (esto es, pueden marcar el cromosoma en el que está situado un alelo causante de enfermedad). Al ser posible tipar los marcadores ligados en un individuo de cualquier edad (incluso en un feto), éstos son útiles para el diagnóstico precoz de la enfermedad génica (v. cap. 13). Es importante hacer hincapié en que un locus marcador sólo nos ayuda a determinar qué miembro de un par de cromosomas se transmite a través de un progenitor; normalmente no tiene nada que ver con la verdadera causa de la enfermedad génica.

En general, 1 cM corresponde aproximadamente a un millón de pares de bases (1 Mb) de DNA. No obstante, sólo es una relación aproximada, porque se conocen varios factores que influyen en las tasas de entrecruzamiento. En primer lugar, los entrecruzamientos son unas 1,5 veces más frecuentes

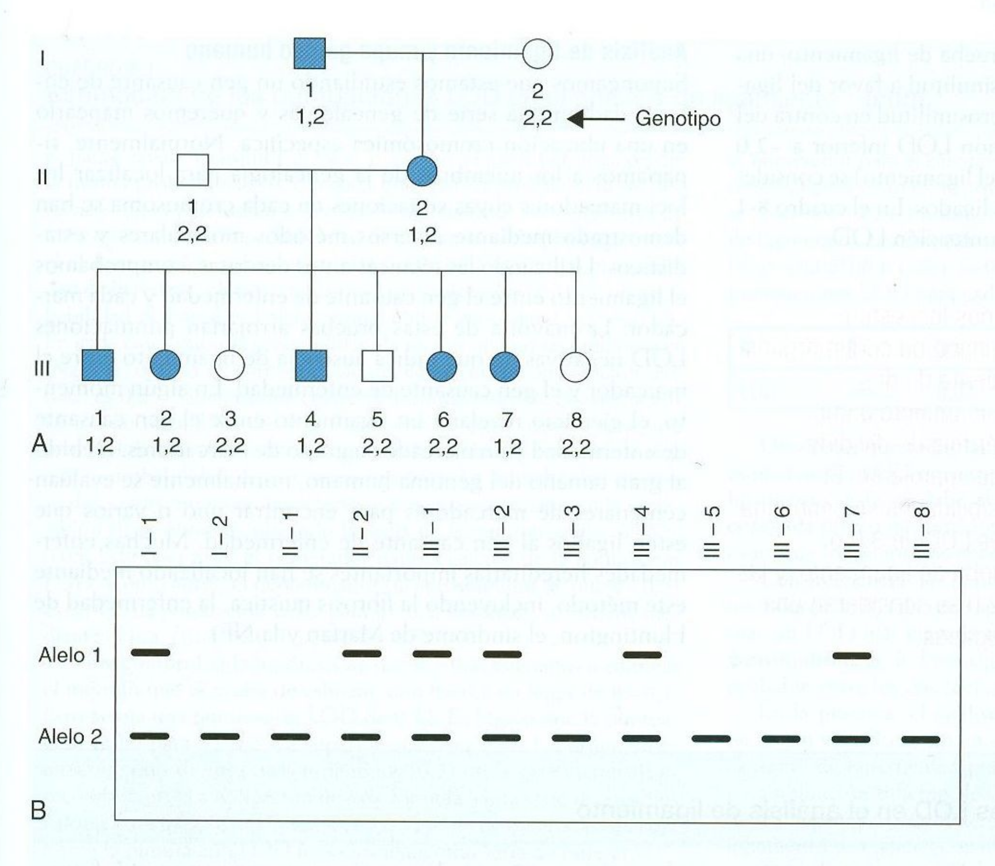


FIGURA 8-4
A, Genealogía con neurofibromatosis de tipo 1 en la que se ha tipado el polimorfismo *1F10* de cada miembro. Los genotipos de este locus marcador de dos alelos se indican debajo de cada individuo en la genealogía. Los miembros de la genealogía afectados se indican mediante un símbolo *sombreado*. **B**, Autorradiografía del polimorfismo *1F10* en esta familia.

durante la meiosis femenina (ovogénesis) que durante la meiosis masculina (espermatogénesis). Los entrecruzamientos tienden a ser especialmente frecuentes cerca de los telómeros de los cromosomas. Por último, algunas regiones cromosómicas muestran tasas de entrecruzamiento sustancialmente elevadas. Estas regiones, en las cuales la frecuencia de recombinación es al menos 10 veces superior a la de cualquier otro lugar, se denominan **puntos calientes de recombinación** (en inglés, *recombination hotspots*). Aunque el genoma humano contiene aproximadamente 50.000 puntos calientes de recombinación, todavía no se sabe lo que los causa.

A pesar de que existe una correlación entre los centimorgans y las distancias físicas reales entre los loci, esta relación está complicada por las diferencias sexuales en la recombinación, las mayores frecuencias de recombinación cerca de los telómeros y la existencia de puntos calientes de recombinación.

LOD scores (puntuación LOD): grado de significancia de los resultados de ligamiento

En cualquier estudio estadístico, debemos tener cuidado de asegurarnos de que los resultados obtenidos en un estudio de ligamiento no se deben simplemente a la casualidad. Por ejemplo, consideremos un locus marcador de dos alelos que se ha tipado en una genealogía. Es posible que casualmente todos los hijos afectados hereden un alelo y que todos los hijos no afectados hereden el otro alelo, aun cuando el marcador no esté ligado al gen causante de la enfermedad. Este resultado engañoso es menos probable cuanto mayor es el número de sujetos del estudio de ligamiento (igual que la posibilidad de una fuerte desviación respecto a la proporción 50/50 al arrojar una moneda al aire disminuye cuando arrojamos la moneda muchas veces).

¿Cómo determinamos si el resultado de un ligamiento probablemente se debe sólo a la casualidad? En el análisis de ligamiento se utiliza un método estándar: empezamos comparando la **verosimilitud** (la verosimilitud es un concepto similar a la probabilidad) de que dos loci estén ligados a una frecuencia de recombinación determinada (denominada θ) con la verosimilitud de que dos loci no estén ligados (frecuencia de recombinación = 50% o θ = 0,5). Supongamos que queremos comprobar la hipótesis de que dos loci están ligados a una frecuencia de recombinación de θ = 0,1 frente a la hipótesis de que no están ligados. Utilizamos los datos genealógicos para elaborar un **cociente de verosimilitudes**:

$$\frac{\text{verosimilitud de observar datos genealógicos si } \theta = 0{,}1}{\text{verosimilitud de observar datos genealógicos si } \theta = 0{,}5}$$

Si los datos genealógicos indican que θ tiene más probabilidades de ser 0,1 que 0,5, el cociente de verosimilitudes (o posibilidades) será mayor que 1. Si, en cambio, los datos genealógicos refutan el ligamiento de los dos loci, el denominador será mayor que el numerador y el cociente será inferior a 1,0. Por comodidad, normalmente se toma el logaritmo común* del cociente; este *logaritmo de las posibilidades* se denomina **puntuación LOD (LOD viene del inglés Logarithm of the Odds) o LOD score**. Convencionalmente, una puntuación

*Recuérdese que el logaritmo común ($\log_{10}$) de un número es la potencia a la que se eleva 10 para obtener ese número. El logaritmo común de 100 es 2, el logaritmo común de 1.000 es 3, etcétera.

LOD de 3,0 o más se acepta como prueba de ligamiento; una puntuación de 3,0 indica que la verosimilitud a favor del ligamiento es 1.000 veces mayor que la verosimilitud en contra del ligamiento. A la inversa, una puntuación LOD inferior a −2,0 (probabilidad de 100 frente a 1 contra el ligamiento) se considera una prueba de que dos loci no están ligados. En el cuadro 8-1 se dan detalles sobre el cálculo de la puntuación LOD.

La posibilidad estadística de que dos loci estén separados por un número determinado de centimorgans puede calcularse midiendo el cociente de dos verosimilitudes: verosimilitud del ligamiento a una frecuencia de recombinación determinada dividida por verosimilitud de la ausencia de ligamiento. El logaritmo de este cociente de posibilidades se denomina puntuación LOD. Las puntuaciones LOD de 3,0 o superiores se consideran una prueba de ligamiento, y las puntuaciones LOD inferiores a −2,0 se consideran una prueba de que dos loci no están ligados.

Análisis de ligamiento y mapa génico humano

Supongamos que estamos estudiando un gen causante de enfermedad en una serie de genealogías y queremos mapearlo en una ubicación cromosómica específica. Normalmente, tiparíamos a los miembros de la genealogía para localizar los loci marcadores cuyas situaciones en cada cromosoma se han demostrado mediante diversos métodos moleculares y estadísticos. Utilizando las técnicas antes descritas, comprobamos el ligamiento entre el gen causante de enfermedad y cada marcador. La mayoría de estas pruebas arrojarían puntuaciones LOD negativas, lo que indica ausencia de ligamiento entre el marcador y el gen causante de enfermedad. En algún momento, el ejercicio revelaría un ligamiento entre el gen causante de enfermedad y un marcador o grupo de marcadores. Debido al gran tamaño del genoma humano, normalmente se evalúan centenares de marcadores para encontrar uno o varios que estén ligados al gen causante de enfermedad. Muchas enfermedades hereditarias importantes se han localizado mediante este método, incluyendo la fibrosis quística, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Marfan y la NF1.

CUADRO 8-1

Estimación de las puntuaciones LOD en el análisis de ligamiento

Un ejemplo sencillo nos ayudará a ilustrar los conceptos de cocientes de verosimilitud y puntuación LOD (o *LOD score*). Consideremos el diagrama genealógico de la figura de abajo, que ilustra otra familia en la que se transmite el gen *NF1*. En la familia se ha tipado el marcador *1F10*, como en la figura 8-4. El varón de la generación II debe de haber recibido el alelo *1F10-1* de su madre, porque ésta sólo puede transmitir este alelo marcador. Así, el alelo *1F10-2* debe de provenir de su padre, en la misma copia cromosómica que el gen patológico *NF1* (según la hipótesis del ligamiento). Esto nos permite establecer la fase de ligamiento en esta genealogía. El varón afectado de la generación II debe de tener los haplotipos *N2/n1*. Se casa con una mujer no afectada que es homocigota para el alelo *1F10-2*. Así, la hipótesis del ligamiento estrecho ($\theta = 0{,}0$) predice que todos los individuos de la generación III que reciban el alelo 2 de su padre recibirán también el alelo patológico *NF1*. Según la hipótesis del ligamiento, el padre sólo puede transmitir dos combinaciones: la copia cromosómica que contiene el gen causante de enfermedad y el alelo *1F10-2* (haplotipo *N2*) o la otra copia cromosoma, que tiene el gen normal y el alelo *1F10-1* (haplotipo *n1*). La probabilidad de cada uno de estos sucesos es de 1/2. Por tanto, si $\theta = 0{,}0$, la probabilidad de observar cinco niños con los genotipos que se muestran en la figura de abajo es de $(1/2)^5$ o 1/32 (esto es, se aplica la regla de la multiplicación para obtener la probabilidad de que se produzcan los cinco sucesos). Éste es el numerador del cociente de verosimilitudes.

Consideremos ahora la verosimilitud de observar estos genotipos si *1F10* y *NF1* no estuvieran ligados ($\theta = 0{,}5$). Según esta hipótesis, hay transmisión independiente de los alelos en *1F10* y *NF1*. El padre podía transmitir cualquiera de las cuatro combinaciones posibles (*N1*, *N2*, *n1* y *n2*) con la misma probabilidad (1/4). La probabilidad de tener cinco hijos con los genotipos observados sería entonces de $(1/4)^5 = 1/1.024$. Esta verosimilitud es el denominador del cociente de verosimilitudes. El cociente de verosimilitudes es entonces 1/32 dividido por 1/1.024, o 32. Así, los datos de esta genealogía nos dicen que el ligamiento en $\theta = 0{,}0$ es 32 veces más probable que la ausencia de ligamiento.

Si tomamos el logaritmo común de 32, hallamos que la puntuación LOD es 1,5, todavía muy inferior al valor de 3,0 que suele aceptarse como prueba de ligamiento. Para demostrar un ligamiento, tendríamos que examinar datos de otras familias. Es posible sumar las puntuaciones LOD obtenidas de familias individuales para obtener una cifra total. (Obsérvese que, matemáticamente, la suma de puntuaciones LOD equivale a multiplicar las posibilidades de ligamiento en cada familia y luego realizar el logaritmo del resultado. Se trata de un nuevo ejemplo del uso de la regla de la multiplicación para evaluar la probabilidad de una aparición concomitante.)

Supongamos que tuvo lugar una recombinación en la meiosis, produciendo III-5, el quinto hijo de la generación III (esto es, conservaría el mismo genotipo marcador, pero estaría afectada por la enfermedad). Este suceso es imposible según la hipótesis de que $\theta = 0{,}0$, por lo que el numerador del cociente de verosimilitudes es cero y la puntuación LOD de $\theta = 0{,}0$ es $-\infty$. No obstante, es posible que los loci marcador y patológico sigan estando ligados, pero con una frecuencia de recombinación superior a cero. Probemos, por ejemplo, la hipótesis de que $\theta = 0{,}1$. Esta hipótesis predice que el alelo de la enfermedad, *N*, se transmitirá con el alelo marcador 2 el 90% de las veces y con el alelo marcador 1 el 10% (esto es, cuando se produce una recombinación). Siguiendo el mismo razonamiento, el alelo normal, *n*, se transmitirá con el alelo marcador 1 el 90% de las veces y con el alelo marcador 2 el 10%. Como en el ejemplo anterior,

Genealogía con *NF1* en la que se ha tipado el polimorfismo *1F10* de cada miembro. Los genotipos marcadores se indican debajo del número de cada individuo en la genealogía.

(Continúa)

CUADRO 8-1

Estimación de las puntuaciones LOD en el análisis de ligamiento *(cont.)*

el padre puede transmitir el alelo normal o el alelo patológico con la misma probabilidad (0,5) a cada hijo. Así, la probabilidad de heredar el alelo patológico con el alelo marcador *2* (haplotipo *N2*) es $0{,}5 \times 0{,}90 = 0{,}45$, y la probabilidad de heredar el alelo patológico con el alelo marcador *1* (haplotipo *N1*) es $0{,}5 \times 0{,}1 = 0{,}05$. La probabilidad de heredar el alelo normal con el marcador *1* (*n1*) es 0,45 y la probabilidad de heredar el alelo normal con el marcador *2* (*n2*) es 0,05. En cada caso, pues, la probabilidad de recibir una no recombinación (*N2* o *n1*) es 0,45 y la probabilidad de recibir una recombinación (*N1* o *n2*) es 0,05. Sabemos que cuatro de los individuos de la generación III son no recombinantes y que cada uno de estos sucesos tiene una probabilidad de 0,45. Sabemos que un individuo es recombinante y que la probabilidad de este suceso es 0,05. La probabilidad de que se den cuatro no recombinaciones y una recombinación en la generación III se obtiene aplicando la regla de la multiplicación: $0{,}45^4 \times 0{,}05$. Éste pasa a ser el numerador para el cálculo de la puntuación LOD. Como antes, el denominador (la verosimilitud de que $\theta = 0{,}5$) es $(1/4)^5$. La puntuación LOD para $\theta = 0{,}1$, entonces, se obtiene mediante el $\log_{10}[(0{,}45^4 \times 0{,}05)/(1/4)^5] = 0{,}32$.

Para comprobar la hipótesis de que $\theta = 0{,}2$, volvemos a emplear el método que se acaba de esbozar, con $\theta = 0{,}2$ en lugar de $\theta = 0{,}1$. Esto arroja una puntuación LOD de 0,42. Es lógico que la puntuación LOD para $\theta = 0{,}2$ sea superior que para $\theta = 0{,}1$, porque sabemos que uno de los cinco individuos (0,2) de la generación III es recombinante. La aplicación de esta fórmula a una serie de posibles valores para θ (0, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 y 0,5) pone de manifiesto que 0,2 arroja la puntuación LOD más elevada, como sería de esperar:

θ	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
LOD	−∞	0,32	0,42	0,36	0,22	0,0

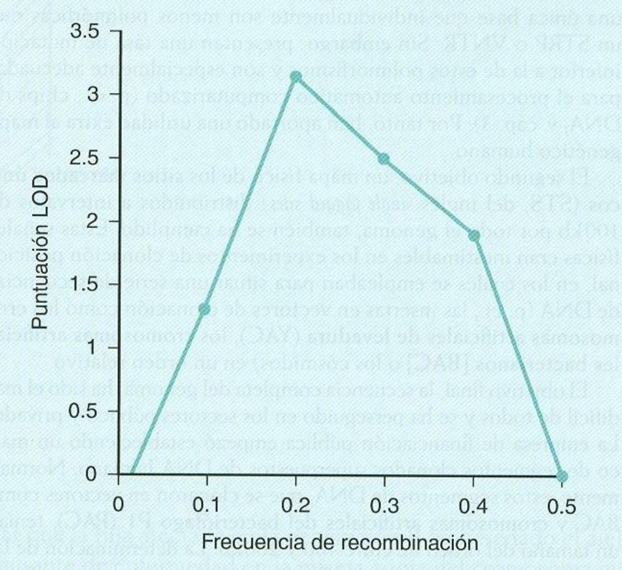
A veces se ignora la fase de ligamiento de una genealogía. Por ejemplo, si los abuelos de la figura de arriba no se hubieran tipado, no conoceríamos la fase de ligamiento del padre de la generación II. Es igual de probable que sus haplotipos sean *N2/n1* o *N1/n2* (esto es, cada combinación tiene una probabilidad de 1/2). Así, debemos tener en cuenta las dos posibilidades. Si tiene los haplotipos *N2/n1*, los cuatro primeros hijos son no recombinantes, cada uno con una probabilidad de $(1-\theta)/2$, y el quinto hijo es recombinante, con una probabilidad de $\theta/2$ (siguiendo el razonamiento antes esbozado). Según la hipótesis de que $\theta = 0{,}1$, la probabilidad total de que el padre tenga los haplotipos *N2/n1* y de que los cinco hijos tengan los genotipos observados es $1/2(0{,}45^4 \times 0{,}05) = 0{,}001$. Ahora hemos de tener en cuenta la fase alternativa (esto es, que el padre tenga los haplotipos *N1/n2*). Aquí, los cuatro primeros hijos serían recombinantes, con una probabilidad de $\theta/2$, y sólo el quinto hijo sería no recombinante, con una probabilidad de $(1-\theta)/2$. La probabilidad de que el padre tenga los haplotipos *N1/n2* y de que los cinco hijos tengan los genotipos observados es $1/2(0{,}45 \times 0{,}05^4) = 0{,}000001$. Esta probabilidad es considerablemente inferior a la probabilidad de la fase anterior, lo cual tiene sentido cuando tenemos en cuenta que, según la hipótesis de ligamiento en $\theta = 0{,}1$, cuatro de cinco recombinantes es un resultado improbable. Ahora podemos considerar la probabilidad de cada fase de ligamiento en el padre sumando las dos probabilidades: $1/2(0{,}45^4 \times 0.05) + 1/2(0{,}45 \times 0{,}05^4)$. Éste pasa a ser el numerador para el cálculo de la puntuación LOD. Como antes, el denominador (esto es, la probabilidad de que $\theta = 0{,}5$) es simplemente $(1/4)^5 = 1/1.024$. Entonces, la puntuación LOD total para una fase de ligamiento desconocida a $\theta = 0{,}1$ es $\log_{10}[(1/2[0{,}45^4 \times 0{,}05] + 1/2[0{,}45 \times 0{,}05^4])/(1/1.024)] = 0{,}02$. Como antes, podemos calcular las puntuaciones LOD para cada frecuencia de recombinación:

θ	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
LOD	−∞	0,02	0,12	0,09	0,03	0,0

Obsérvese que todas las puntuaciones LOD son inferiores a las puntuaciones LOD correspondientes cuando se conoce la fase de ligamiento. Esto se debe al hecho de que una fase de ligamiento conocida ofrece información útil para obtener una estimación más exacta de los genotipos reales en la descendencia.

Con frecuencia, las puntuaciones LOD se representan frente a los valores de θ, tal como se muestra en la figura de abajo. La puntuación LOD más elevada del gráfico es la **estimación de máxima verosimilitud** de θ. Esto significa que se trata de la distancia más probable entre los dos loci analizados.

En la práctica, el análisis de los datos de ligamiento humano no es tan sencillo como en estos ejemplos. La penetrancia del gen causante de enfermedad puede ser incompleta, las frecuencias de recombinación difieren de un sexo a otro y el modo de herencia de la enfermedad puede ser dudoso. En consecuencia, los datos de ligamiento se analizan con uno de los diversos paquetes de software



La puntuación LOD *(eje y)* se representa frente a la frecuencia de recombinación *(eje x)* para demostrar la frecuencia de recombinación más frecuente para un par de loci.

informático disponibles como LIPED, MLINK o MERLIN. Muchos de estos paquetes permiten también realizar un **mapeo multipunto**, un método en el cual se calculan simultáneamente las ubicaciones de varios marcadores.

Hasta la década de 1980, los análisis de ligamiento tenían pocas posibilidades de éxito, dado que sólo había unas decenas de marcadores polimórficos útiles en todo el genoma humano. Así, era improbable que un gen causante de enfermedad estuviera situado lo bastante cerca de un marcador para arrojar un resultado de ligamiento significativo. Esta situación ha cambiado enormemente con la generación de miles de nuevos marcadores polimórficos (polimorfismos de la longitud de fragmentos de restricción [RFLP], número variable de repeticiones en tándem [VNTR] y polimorfismos por repeticiones cortas en tándem [STRP]; v. cap. 3). Gracias a la eficacia de las técnicas de genotipado y a la gran cantidad de marcadores, ahora es común mapear un gen causante de enfermedad con sólo unas semanas o meses de análisis de laboratorio y estadístico.

Para que sean útiles para el mapeo génico, los loci marcadores deben tener varias propiedades. En primer lugar, deben ser codominantes (esto es, los homocigotos deben ser distinguibles de los heterocigotos). Esto facilita la determinación de la fase de ligamiento. Los RFLP, STRP y los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) (cuadro 8-2) cumplen este criterio, pero no así algunos de los tipos más antiguos de marcadores, como los grupos sanguíneos ABO y Rh (v. cap. 3). En segundo lugar, los loci marcadores deben ser numerosos para que sea probable un ligamiento estrecho con el gen causante de enfermedad. En estos momentos hay identificados muchos miles de marcadores de todo el genoma, por lo que este requisito está perfectamente satisfecho. En la actualidad cada cromosoma está saturado de marcadores (fig. 8-5). Por último, los loci marcadores son especialmente útiles cuando son altamente polimórficos (esto es, cuando el locus tiene muchos alelos diferentes en la población). Un grado elevado de polimorfismo garantiza que la mayoría de los progenitores serán heterocigóticos para el locus marcador, lo que facilita establecer la fase de ligamiento en las familias. Normalmente, los STRP tienen

CUADRO 8-2

El Proyecto Genoma Humano

El Proyecto Genoma Humano es una de las empresas más publicitadas y ambiciosas de la historia de la investigación biomédica. Iniciado en octubre de 1990, este proyecto de 15 años tenía tres objetivos principales: un mapa de marcadores genéticos, un mapa físico y la secuencia completa de 3.000 millones de pares de bases del genoma humano.

El mapa de marcadores se completó en las primeras etapas del proyecto y en la actualidad incluye muchos miles de polimorfismos distribuidos por todo el genoma. Incluyen RFLP, VNTR y STRP. De media, puede hallarse un polimorfismo útil a intervalos muy inferiores a 1 cM. Así, es posible encontrar un marcador estrechamente ligado a prácticamente cualquier gen causante de enfermedad. Además de estos polimorfismos, se han identificado varios millones de SNP en todo el genoma. Los SNP son variantes de una única base que individualmente son menos polimórficas que un STRP o VNTR. Sin embargo, presentan una tasa de mutación inferior a la de estos polimorfismos y son especialmente adecuadas para el procesamiento automático computarizado (p. ej., chips de DNA; v. cap. 3). Por tanto, han aportado una utilidad extra al mapa genético humano.

El segundo objetivo, un mapa físico de los **sitios marcados únicos (STS**, del inglés *single tagged sites*) distribuidos a intervalos de 100 kb por todo el genoma, también se ha cumplido. Estas señales físicas eran inestimables en los experimentos de clonación posicional, en los cuales se empleaban para situar una serie de secuencias de DNA (p. ej., las insertas en vectores de clonación como los **cromosomas artificiales de levadura (YAC)**, los **cromosomas artificiales bacterianos [BAC]** o los cósmidos) en un orden relativo.

El objetivo final, la secuencia completa del genoma, ha sido el más difícil de todos y se ha perseguido en los sectores público y privado. La empresa de financiación pública empezó estableciendo un marco de segmentos clonados superpuestos de DNA humano. Normalmente, estos segmentos de DNA, que se clonaron en vectores como BAC y **cromosomas artificiales del bacteriófago P1 (PAC)**, tenían un tamaño del orden de entre 100 y 200 kb. La determinación de las superposiciones exactas y las ubicaciones cromosómicas de estos segmentos conllevaba problemas técnicos formidables, y en este sentido, el mapa físico de STS fue una ayuda considerable. A continuación, cada segmento de DNA se descompuso en pequeños fragmentos de restricción y se secuenció, y los datos resultantes se introdujeron en una base de datos de acceso público. En cambio, la empresa de financiación privada empezó con segmentos de DNA mucho más pequeños (de varias kilobases de tamaño), clonados en vectores plásmidos. Cada uno de estos pequeños fragmentos fue secuenciado e investigado para detectar superposiciones con el fin de ensamblar la secuencia mayor de DNA utilizando los datos disponibles públicamente.

En febrero de 2001, ambos grupos anunciaron que habían completado aproximadamente el 90% de la secuencia de DNA eucromático humano (esto es, la parte de DNA que contiene genes). En la primavera de 2003, exactamente 50 años después de que Watson y Crick describieran por primera vez la estructura del DNA, se desveló la secuencia completa, con un alto grado de exactitud y una tasa de error inferior a 1 de cada 10.000 pb.

La conclusión de este proyecto está arrojando numerosos beneficios. Muchas veces los proyectos de mapeo génico pueden completarse en cuestión de semanas gracias a los densos mapas de marcadores disponibles gratuitamente. La clonación posicional, antaño la pesadilla de los laboratorios genéticos, es ahora mucho más factible debido a los mapas físicos y secuencias de DNA existentes. La cantidad de tiempo necesario para identificar genes a través de la clonación posicional y otros métodos sigue reduciéndose, y el número de genes causantes de enfermedad que se han ubicado de esta manera crece año tras año. La clonación de estos genes arroja importantes beneficios: diagnóstico genético mejorado, potencial de manufacturar productos génicos mediante técnicas de DNA recombinante y tratamiento mejorado con fármacos más específicos o terapia génica (v. cap. 13).

Probablemente, la secuencia genómica completa arroje resultados y beneficios previsibles e imprevisibles. El hecho de disponer de una secuencia completa está acelerando enormemente la identificación y caracterización de todos los genes humanos. Constituye el plano genético definitivo de la especie humana. También es bastante posible que las grandes extensiones de DNA no codificante nos sorprendan con perspectivas anteriormente desconocidas de nuestra biología y orígenes.

La misma tecnología empleada para secuenciar el genoma humano se ha aplicado a decenas de otros organismos: virus y bacterias médicamente significativos, cereales importantes para la agricultura como el arroz y el maíz, así como organismos relevantes de experimentación como la levadura, las moscas de la fruta, los ratones y las ratas. Las similitudes entre los genes de estos organismos y los humanos nos han ayudado a entender la naturaleza de muchos genes humanos.

Es un error creer que la finalización de la secuencia del genoma humano es el final de una época de investigación. La secuencia genómica, aun teniendo un valor inmenso, no es más que una larga hebra de nucleótidos. El desafío será utilizar esta vasta fuente de información para identificar genes, comprender su regulación y expresión y caracterizar las numerosas y complejas interacciones entre los genes y el entorno que en última instancia originan los fenotipos. Además, la secuencia genómica pública original representó, para cada región del genoma, la secuencia de un solo individuo. (Debido al alto grado de similitud de los genes y sus ubicaciones cromosómicas en todos los humanos, esta única secuencia tiene una gran utilidad para localizar e identificar genes.) La secuenciación completa del DNA de numerosos individuos, que acaba de empezar de verdad, nos aportará información sobre las diferentes susceptibilidades a la enfermedad génica. Así, la secuencia del genoma humano representa el principio, y no el final, de una época de investigación biológica fructífera y emocionante.

FIGURA 8-5
Mapa genético del cromosoma 9, que muestra las ubicaciones de un gran número de marcadores polimórficos. Dado que las tasas de recombinación suelen ser mayores en la meiosis femenina, las distancias entre marcadores (en centimorgans) son mayores en las mujeres que en los varones.
(De Attwood J, Chiano M, Collins A, et al. CEPH consortium map of chromosome 9. Genomics. 1994;19:203-14.)

muchos alelos y son fáciles de analizar; por tanto, resultan especialmente adecuados para el mapeo génico.

Un ejemplo ilustra este último punto. Consideremos la genealogía de la figura 8-6*A*. El varón afectado es un homocigoto para un locus marcador de dos alelos que está estrechamente ligado al locus de la enfermedad. La esposa del hombre es una heterocigota para el locus marcador. Su hija afectada es homocigótica para el locus marcador. En función de estos genotipos, es imposible determinar la fase de ligamiento en esta generación, por lo que no podemos predecir qué hijos estarán afectados por el trastorno y cuáles no. El emparejamiento de la generación I se denomina **emparejamiento no informativo**. En cambio, en la misma familia se ha tipado un locus marcador con seis alelos (v. fig. 8-6*B*). Dado que la madre de la generación I tiene dos alelos que difieren de los del padre afectado, ahora es posible determinar que la hija afectada en la generación II ha heredado el alelo causante de enfermedad en la misma copia del cromosoma que contiene el alelo marcador *1*. Al haberse casado con un hombre que tiene los alelos *4* y *5*, podemos predecir que todos los hijos que reciban el alelo *1* de ella estarán afectados y que quienes reciban el alelo *2* no lo estarán. Las excepciones se deberán a la recombinación. Este ejemplo demuestra el valor de los marcadores altamente polimórficos para el análisis de ligamiento y el diagnóstico de la enfermedad génica (v. cap. 13).

Para que sean útiles en el mapeo génico, los marcadores ligados deben ser codominantes, numerosos y altamente polimórficos. Un alto grado de polimorfismo en el locus marcador aumenta la probabilidad de que los emparejamientos sean informativos.

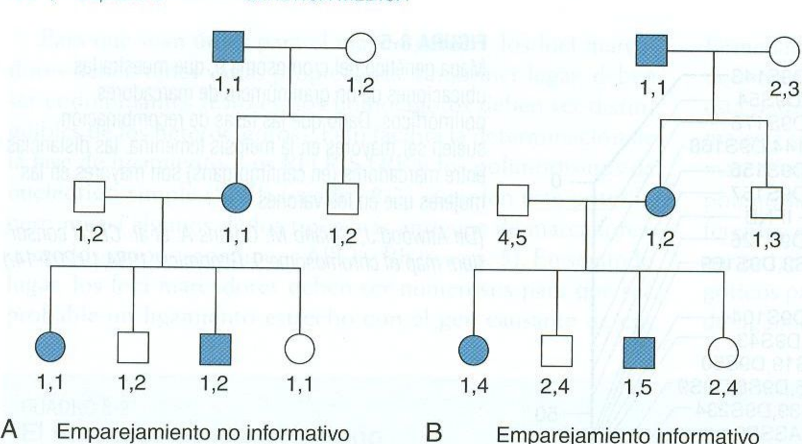


FIGURA 8-6 En esta familia se está aislando un gen causante de enfermedad autosómica dominante. **A**, Se ha tipado un polimorfismo marcador de dos alelos con ligamiento estrecho en cada miembro de la familia, pero no puede determinarse la fase de ligamiento (emparejamiento no informativo). **B**, Se ha tipado un polimorfismo por repeticiones cortas en tándem (STRP) en cada miembro de la familia y ahora puede determinarse la fase de ligamiento (emparejamiento informativo).

La disponibilidad de muchos marcadores altamente polimórficos en todo el genoma ayuda a los investigadores a delimitar la ubicación de un gen mediante la observación directa de las recombinaciones en las familias. Supongamos que se sabe que una serie de polimorfismos marcadores, denominados *A*, *B*, *C*, *D* y *E*, están todos estrechamente ligados a un gen causante de enfermedad. En la familia que se muestra en la figura 8-7 se han tipado todos los marcadores y observamos que el individuo II-2 es portador de los alelos marcadores A_2, B_2, C_2, D_2 y E_2 en la misma copia del cromosoma que contiene la mutación causante de enfermedad (fase de ligamiento). La otra copia (normal) de este cromosoma en el individuo II-2 contiene los alelos marcadores A_1, B_1, C_1, D_1 y E_1. En los individuos afectados en la generación III vemos indicios de dos recombinaciones. El individuo III-2 heredó claramente el alelo marcador A_1 de su madre afectada (II-2), pero también heredó la mutación causante de enfermedad de la madre. Esto nos dice que se ha producido una recombinación (entrecruzamiento) entre el marcador *A* y el gen causante de enfermedad. Así, ahora sabemos que la región del cromosoma situada entre el marcador *A* y el telómero no puede contener el gen causante de enfermedad.

Observamos otra recombinación en el gameto transmitido al individuo III-5. En este caso, el individuo heredó los marcadores D_1 y E_1, pero también la mutación causante de enfermedad de II-2. Esto indica que se ha producido un entrecruzamiento entre el locus marcador *D* y el locus causante de enfermedad. Ahora sabemos que la región situada entre el marcador *D* y el centrómero (incluyendo el marcador *E*) no puede contener el locus causante de enfermedad. Así, estas dos recombinaciones clave nos han permitido delimitar sustancialmente la región que contiene el locus causante de enfermedad. Análisis adicionales en otras familias podrían delimitar la ubicación aún en mayor medida, siempre que puedan observarse recombinaciones adicionales. De este modo, a menudo es posible delimitar la ubicación de un locus causante de enfermedad en una región con varios centimorgans de tamaño.

En ocasiones, un análisis de ligamiento arroja una puntuación LOD próxima a cero. Esto podría significar simplemente que las genealogías no son informativas (una puntuación LOD de cero indica que las verosimilitudes de ligamiento y no ligamiento son aproximadamente equivalentes, porque $10^0 = 1$). No obstante, una puntuación LOD total de cero también puede producirse cuando un subconjunto de familias obtiene una puntuación LOD positiva (que indican ligamiento) y otro subconjunto, una puntuación LOD negativa (que indican ausencia de ligamiento). Este resultado sería indicativo de heterogeneidad de locus para la enfermedad en cuestión (v. cap. 4). Por ejemplo, la osteogénesis imperfecta de tipo I puede estar causada por mutaciones del cromosoma 7 o el cromosoma 17 (v. cap. 4). Un estudio de las familias con esta enfermedad podría revelar ligamiento con marcadores del cromosoma 17 en algunas familias y ligamiento con el cromosoma y en otras. El análisis de ligamiento ha ayudado a definir la heterogeneidad de locus en un gran número de enfermedades, entre las que se incluyen la retinitis pigmentosa, una importante causa de ceguera (comentario clínico 8-1).

La observación directa de las recombinaciones entre los loci marcadores y el locus causante de enfermedad puede ayudar a delimitar el tamaño de la región que contiene el locus causante de enfermedad. Además, a veces el análisis de ligamiento revela que algunas familias afectadas demuestran ligamiento con marcadores en una región cromosómica determinada y otras no. Esto es un indicio de heterogeneidad de locus.

Desequilibrio de ligamiento: asociación no aleatoria de alelos en loci ligados

Dentro de las familias, normalmente un alelo de un locus marcador se transmitirá junto con el gen causante de enfermedad si el marcador y los loci patológicos están ligados. Por ejemplo, el alelo *1* de un marcador ligado de dos alelos podría ser concurrente al alelo de la enfermedad de Huntington (HD), situado en el cromosoma 4, de una familia. La relación es parte de la definición de ligamiento. Sin embargo, si en una serie de familias se examina el ligamiento entre la HD y el locus marcador, en algunas familias el alelo *1* será concurrente a la enfermedad y en otras lo será el alelo *2* del marcador (fig. 8-8). Esto es reflejo de dos cosas. En primer lugar, las mutaciones causantes de la enfermedad podrían haber aparecido en numerosas ocasiones en el pasado, a veces en una copia del cromosoma 4 que contienen el alelo marcador *1* y otras en una copia del cromosoma 4 que contiene el alelo marcador *2*. En segundo lugar, aun cuando la enfermedad tiene su origen en una sola mutación original, los entrecruzamientos que se producen con el tiempo desembocarán en una recombinación de

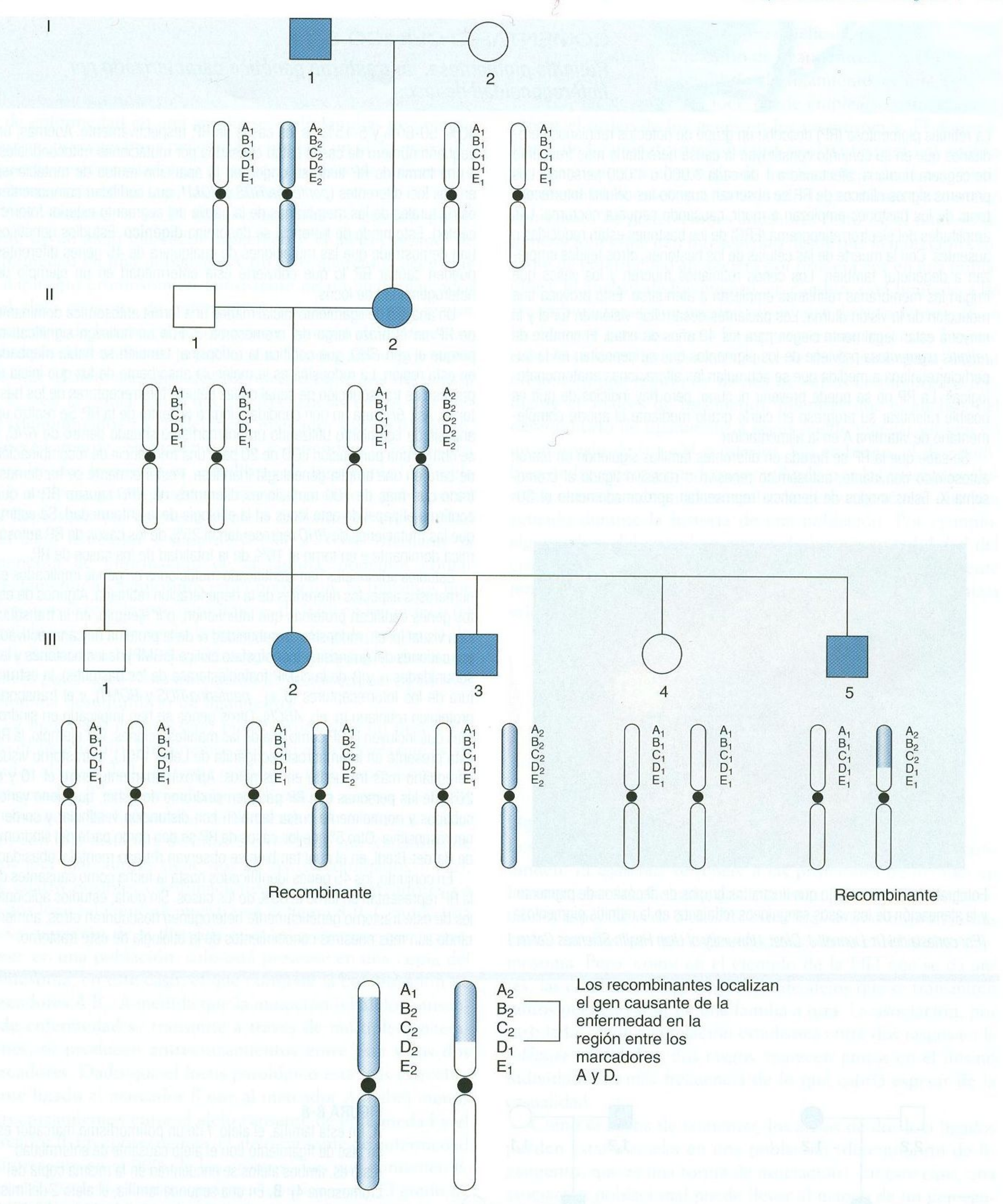


FIGURA 8-7
Familia en la que se han tipado los marcadores *A, B, C, D* y *E* y se ha evaluado su ligamiento con una mutación causante de enfermedad autosómica dominante. Como se explica en el texto, se observa recombinación entre el locus de la enfermedad y el marcador *A* en el individuo III-2 y entre el locus de la enfermedad y el marcador *D* en el individuo III-5.

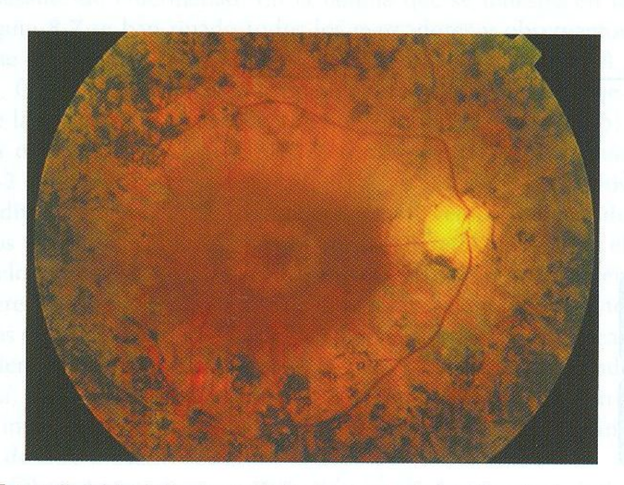


COMENTARIO CLÍNICO 8-1

Retinitis pigmentosa: un trastorno genético caracterizado por heterogeneidad de locus

La retinitis pigmentosa (RP) describe un grupo de defectos retinianos hereditarios que en su conjunto constituyen la causa hereditaria más frecuente de ceguera humana, afectando a 1 de cada 3.000 o 4.000 personas. Los primeros signos clínicos de RP se observan cuando las células fotorreceptoras de los bastones empiezan a morir, causando ceguera nocturna. Las amplitudes del electrorretinograma (ERG) de los bastones están reducidas o ausentes. Con la muerte de las células de los bastones, otros tejidos empiezan a degenerar también. Los conos retinianos mueren y los vasos que irrigan las membranas retinianas empiezan a atenuarse. Esto provoca una reducción de la visión diurna. Los pacientes desarrollan visión en túnel y la mayoría están legalmente ciegos para los 40 años de edad. El nombre de *retinitis pigmentosa* proviene de los pigmentos que se depositan en la superficie retiniana a medida que se acumulan las alteraciones anatomopatológicas. La RP no se puede prevenir ni curar, pero hay indicios de que es posible ralentizar su progreso en cierto grado mediante el aporte complementario de vitamina A en la alimentación.

Se sabe que la RP se hereda en diferentes familias siguiendo un patrón autosómico dominante, autosómico recesivo o recesivo ligado al cromosoma X. Estos modos de herencia representan aproximadamente el 30-40%, 50-60% y 5-15% de los casos de RP, respectivamente. Además, un pequeño número de casos están causados por mutaciones mitocondriales, y una forma de RP tiene su origen en la aparición mutua de mutaciones en dos loci diferentes (*periferina/RDS* y *ROM1*, que codifican componentes estructurales de las membranas de la papila del segmento exterior fotorreceptor). Este modo de herencia se denomina **digénico**. Estudios genéticos han demostrado que las mutaciones de cualquiera de 45 genes diferentes pueden causar RP, lo que convierte esta enfermedad en un ejemplo de heterogeneidad de locus.



Fotografía del fondo de ojo que ilustra los grupos de depósitos de pigmento y la atenuación de los vasos sanguíneos retinianos en la retinitis pigmentosa. *(Por cortesía del Dr. Donnell J. Creel, University of Utah Health Sciences Center.)*

Un análisis de ligamiento inicial mapeó una forma autosómica dominante de RP en el brazo largo del cromosoma 3. Fue un hallazgo significativo, porque el gen *RHO,* que codifica la rodopsina, también se había mapeado en esta región. La rodopsina es la molécula absorbente de luz que inicia el proceso de transducción de señal en las células fotorreceptoras de los bastones. Así, *RHO* era un gen candidato lógico (v. texto) de la RP. Se realizó un análisis de ligamiento utilizando un polimorfismo situado dentro de *RHO*, y se obtuvo una puntuación LOD de 20 para una frecuencia de recombinación de cero en una amplia genealogía irlandesa. Posteriormente se ha demostrado que más de 100 mutaciones diferentes de *RHO* causan RP, lo que confirma el papel de este locus en la etiología de la enfermedad. Se estima que las mutaciones de *RHO* representan el 25% de los casos de RP autosómica dominante y en torno al 10% de la totalidad de los casos de RP.

Estudios adicionales han identificado mutaciones en genes implicados en numerosos aspectos diferentes de la degeneración retiniana. Algunos de estos genes codifican proteínas que intervienen, por ejemplo, en la transducción visual (p. ej., rodopsina, la subunidad α de la proteína de canal activada por cationes del guanosina monofosfato cíclico [cGMP] de los bastones y las subunidades α y β de la cGMP fosfodiesterasa de los bastones), la estructura de los fotorreceptores (p. ej., *periferina/RDS* y *ROM1*), y el transporte proteínico retiniano (p. ej., *ABCR*). Otros genes se han implicado en síndromes que incluyen la RP como una de las manifestaciones. Por ejemplo, la RP está presente en la amaurosis congénita de Leber (ACL), el trastorno visual hereditario más frecuente en los niños. Aproximadamente entre el 10 y el 20% de las personas con RP padecen síndrome de Usher, que tiene varios subtipos y normalmente cursa también con disfunción vestibular y sordera neurosensitiva. Otro 5% de los casos de RP se dan como parte del síndrome de Bardet-Biedl, en el cual también se observan retraso mental y obesidad.

En conjunto, los 45 genes identificados hasta la fecha como causantes de la RP representan en torno al 60% de los casos. Sin duda, estudios adicionales de este trastorno genéticamente heterogéneo descubrirán otros, aumentando aún más nuestros conocimientos de la etiología de este trastorno.

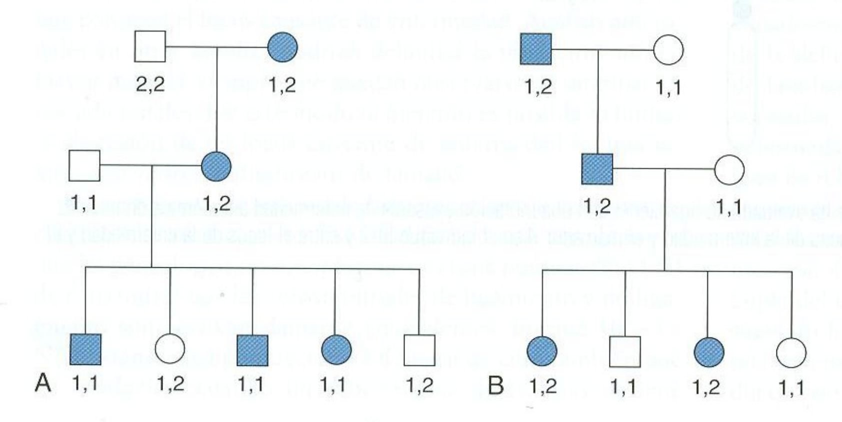


FIGURA 8-8
A, En esta familia, el alelo *1* de un polimorfismo marcador está en fase de ligamiento con el alelo causante de enfermedad (esto es, ambos alelos se encuentran en la misma copia del cromosoma 4). **B**, En una segunda familia, el alelo *2* del mismo polimorfismo marcador está en fase de ligamiento con el alelo causante de enfermedad. Esta diferencia entre las familias puede ser reflejo de una recombinación anterior entre el locus marcador y el locus causante de enfermedad o de la aparición de dos mutaciones diferentes en los antepasados de las dos familias.

alelos marcadores y patológicos. Así, un alelo causante de enfermedad y un alelo marcador ligado estarán asociados dentro de familias, pero no necesariamente entre familias. En otras palabras, si examinamos un locus marcador y un locus causante de enfermedad en una amplia serie de familias de una población, no esperamos necesariamente que un alelo marcador específico esté asociado a la mutación causante de enfermedad en la mayoría de las familias restantes.

No obstante, a veces observamos una asociación preferente de un alelo marcador específico y el alelo causante de enfermedad en una población. Con esto queremos decir que el haplotipo cromosómico consistente en un alelo marcador y el alelo causante de enfermedad está presente con mayor frecuencia de lo que cabría esperar en función de las frecuencias de los dos alelos en la población. Supongamos, por ejemplo, que el alelo causante de enfermedad tiene una frecuencia de 0,1 en la población y que las frecuencias de los dos alelos (denominados *1* y *2*) del locus marcador son de 0,4 y 0,6, respectivamente. Suponiendo una independencia estadística entre los dos loci (esto es, **equilibrio de ligamiento**), la regla de la multiplicación predeciría que la frecuencia poblacional del haplotipo que contiene el alelo causante de enfermedad y el alelo marcador *1* sería de $0{,}1 \times 0{,}4 = 0{,}04$. Mediante la obtención de información de la familia, podemos contar directamente los haplotipos en la población. Si hallamos que la frecuencia real de este haplotipo es de 0,09 en lugar del 0,04 predicho, se ha infringido la suposición de independencia, lo que indica una asociación preferente del alelo marcador *1* con el alelo patológico. Esta asociación de alelos en loci ligados se denomina **desequilibrio de ligamiento**.

La figura 8-9 ilustra cómo puede producirse un desequilibrio de ligamiento. Imaginemos dos loci marcadores que están ligados al locus de la distrofia miotónica en el cromosoma 19. El marcador *B* está estrechamente ligado, a menos de 1 cM de distancia. El ligamiento del marcador *A* es menos estrecho, con una distancia de unos 5 cM. Dado que cada uno de estos loci marcadores tiene dos alelos (denominados *1* y *2*), hay cuatro posibles combinaciones de alelos marcadores en los dos loci, tal como se muestra en la figura 8-9. Cuando una nueva mutación de la distrofia miotónica aparece por primera vez en una población, sólo está presente en una copia del cromosoma, en este caso, el que contiene la combinación de marcadores A_1B_2. A medida que la mutación (el alelo) causante de enfermedad se transmite a través de múltiples generaciones, se producen entrecruzamientos entre ésta y los dos marcadores. Dado que el locus patológico está más estrechamente ligado al marcador *B* que al marcador *A*, habrá menos entrecruzamientos entre el alelo causante de enfermedad y el marcador *B*. En consecuencia, el alelo causante de enfermedad está presente en el 90% de los cromosomas que contienen B_2 y en el 72% de los cromosomas que contienen A_1. El grado de desequilibrio de ligamiento es más fuerte entre el marcador *B* y el alelo causante de enfermedad que entre éste y el marcador *A*. Obsérvese también que tanto el alelo A_1 como el B_2 siguen estando positivamente asociados al alelo causante de enfermedad, porque cada alelo marcador tiene una frecuencia mucho más baja (50%) en la población de individuos que no presentan el alelo causante de enfermedad (v. fig. 8-9). Si transcurre un número suficiente de generaciones, la recombinación eliminará las asociaciones alélicas por completo y los loci presentarán un equilibrio de ligamiento.

Dado que el desequilibrio de ligamiento es una función de la distancia entre los loci, puede emplearse para ayudar a inferir el orden de los genes en los cromosomas. El desequilibrio de ligamiento presenta una ventaja respecto al análisis de ligamiento en el sentido de que es reflejo de la acción de las recombinaciones que han tenido lugar durante decenas o centenares de generaciones anteriores (esto es, el número de generaciones que han transcurrido desde que la mutación causante de enfermedad apareciera por primera vez en una población). El análisis de ligamiento, en cambio, está limitado a las recombinaciones que pueden observarse directamente sólo en las últimas generaciones. En consecuencia, rara vez hay recombinantes suficientes en una serie de familias para mapear un gen en una región de menos de varios centimorgans mediante el análisis de ligamiento, mientras que el análisis del desequilibrio de ligamiento a veces puede mapear un gen en un intervalo de 0,1 cM o inferior. Sin embargo, el desequilibrio de ligamiento puede estar influido por las fuerzas evolutivas, como la selección natural o la deriva genética, que han actuado durante la historia de una población. Por ejemplo, algunos loci del complejo mayor de histocompatibilidad del cromosoma 6 (v. cap. 9) están desequilibrados, posiblemente porque ciertas combinaciones alélicas confieren una ventaja selectiva para la inmunidad a algunas enfermedades.

El desequilibrio de ligamiento es la asociación no aleatoria de alelos en loci ligados. El desequilibrio de ligamiento entre loci disminuye con el tiempo como resultado de la recombinación. Puede emplearse para inferir el orden de los genes en los cromosomas.

Ligamiento y asociación en las poblaciones

Los fenómenos del ligamiento y la asociación a veces se confunden. El *ligamiento* se refiere a las posiciones de los loci en los cromosomas. Cuando dos loci están ligados, las combinaciones específicas de alelos de estos loci se transmitirán juntas en las familias, porque están ubicadas juntas en el mismo cromosoma. Pero, como en el ejemplo de la HD que se da antes, las combinaciones específicas de alelos que se transmiten juntos pueden variar de una familia a otra. La **asociación**, por otro lado, alude a la relación estadística entre dos rasgos en la *población general*. Los dos rasgos aparecen juntos en el mismo individuo con más frecuencia de lo que cabría esperar de la casualidad.

Como se acaba de comentar, los alelos de dos loci ligados pueden estar *asociados* en una población (desequilibrio de ligamiento, que es una forma de asociación). En este caso, una asociación poblacional puede llevar al mapeo de un gen causante de enfermedad. Un ejemplo es el de la hemocromatosis hereditaria, un trastorno autosómico recesivo descrito en el capítulo 7. Un estudio de asociación reveló que el 78% de los pacientes con hemocromatosis tenían el alelo *A3* del locus *A* del antígeno leucocitario humano (*HLA*) (en el cap. 9 se describe más profundamente el sistema del HLA), mientras que este alelo sólo estaba presente en el 27% de los sujetos no afectados (controles). La fuerte asociación estadística llevó a

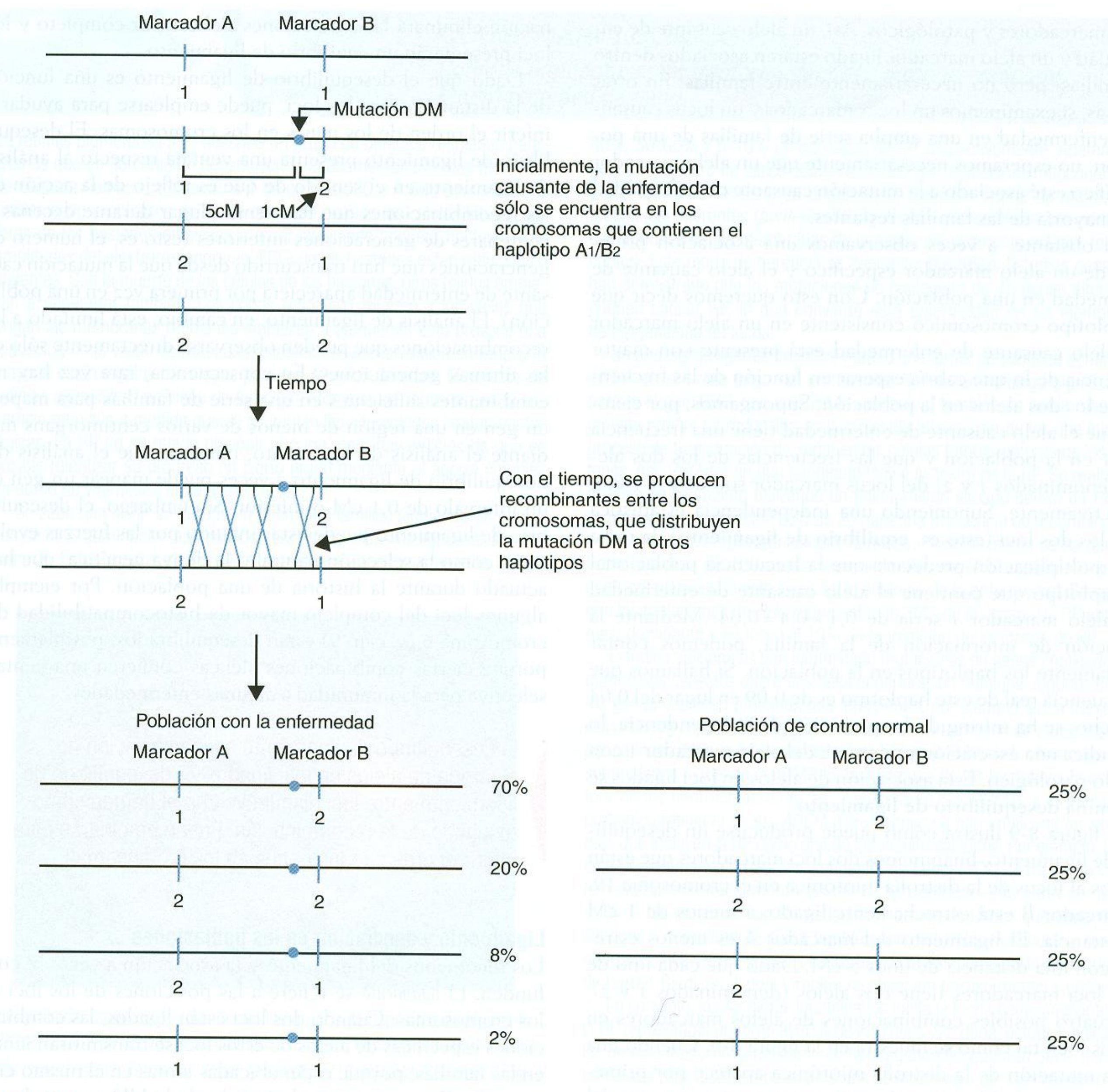


FIGURA 8-9
Desequilibrio de ligamiento entre el locus de la distrofia miotónica (*DM*) y dos loci ligados, *A* y *B*. La mutación *DM* aparece por primera vez en el cromosoma con el haplotipo A_1B_2. Después del transcurso de varias generaciones, la mayoría de los cromosomas que contienen la mutación *DM* siguen teniendo el haplotipo A_1B_2, pero, como resultado de la recombinación, la mutación *DM* también está presente en otros haplotipos. Dado que el haplotipo A_1B_2 está presente en el 70% de los cromosomas *DM*, pero sólo en el 25% de los cromosomas normales, hay un desequilibrio de ligamiento entre *DM* y los loci *A* y *B*. Puesto que el locus *B* está más cerca de *DM*, presenta un mayor desequilibrio de ligamiento con *DM* que el locus *A*.

realizar análisis de ligamiento con polimorfismos del HLA y condujo al mapeo del principal gen causante de hemocromatosis en una región de varios centimorgans del cromosoma 6. El gran tamaño de esta región dificultaba la localización exacta de un gen concreto. Posteriormente se utilizó el desequilibrio de ligamiento para delimitar la región a aproximadamente 250 kb, lo que permitió la rápida identificación de un gen de tipo *HLA* (*HFE*), en el cual una sola mutación es responsable de la gran mayoría de los casos de hemocromatosis hereditaria. La asociación entre este gen causante de hemocromatosis y el locus ligado *HLA-A* se debe probablemente a una reciente mutación causante de hemocromatosis que tuvo lugar en una copia cromosómica que contenía el alelo *HLA-A3*. Dado que la mutación sólo apareció hace entre 50 y 100 generaciones, todavía se observa desequilibrio de ligamiento entre el alelo *HLA-A3* y la principal mutación causante de hemocromatosis.

Las asociaciones poblacionales también pueden tener su origen en una relación causal entre un alelo y un trastorno patológico. Un ejemplo de este tipo de asociación viene dado por la espondilitis anquilosante, una enfermedad que afecta principalmente a la articulación sacroilíaca (fig. 8-10). La inflamación de los ligamentos provoca su osificación y, con el tiempo, la fusión de las articulaciones (anquilosis). El alelo *HLA-B27* está presente aproximadamente en el 90% de los

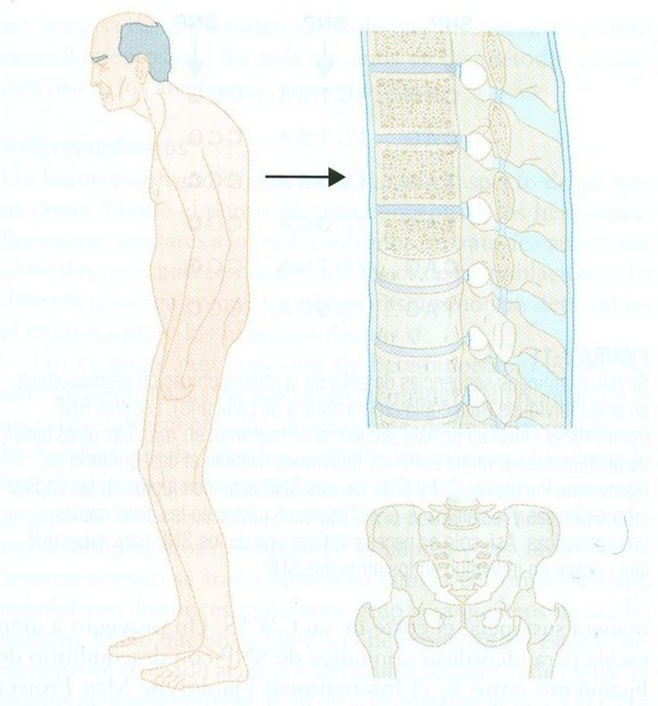


FIGURA 8-10
Espondilitis anquilosante causada por osificación de los discos, las articulaciones y los ligamentos de la columna vertebral. Obsérvese la postura característica.
(Modificado de Mourad LA. Orthopedic Disorders. St Louis: Mosby; 1991.)

americanos de ascendencia europea que sufren espondilitis anquilosante, pero sólo en el 5-10% de la población americana de ascendencia europea general. Dado que la incidencia poblacional de la espondilitis anquilosante es bastante baja (<1%), la mayoría de las personas que tienen el alelo *HLA-B27* no desarrollan la enfermedad. Sin embargo, quienes tienen el alelo *HLA-B27* presentan una probabilidad 90 veces mayor de desarrollar la enfermedad que quienes no lo tienen (esto es, el 9% de las personas con *HLA-B27* que aparecen en la tabla 8-1 sufren espondilitis anquilosante, y sólo alrededor del 0,1% de quienes no tienen el *HLA-B27* padecen la enfermedad). Debido a esta fuerte asociación, a veces se incluye la prueba de detección de *HLA-B27* como parte del diagnóstico de la espondilitis anquilosante. Se cree que la espondilitis anquilosante es un trastorno autoinmune, por lo que la asociación podría ser reflejo del hecho de que el sistema del HLA es un componente clave de la respuesta inmunitaria del cuerpo (v. cap. 9).

TABLA 8-1
Asociación entre la espondilitis anquilosante y el alelo *HLA-B27* en una población hipotética*

HLA-B27	Espondilitis anquilosante	
	Presente	Ausente
Presente	90	1.000
Ausente	10	9.000

**Esta tabla muestra que las personas con espondilitis anquilosante tienen muchas más probabilidades de tener el gen HLA-B27 que los controles normales.*

También se observa una asociación poblacional entre una variante nucleotídica en el locus *HLA-DQb* y la diabetes de tipo 1 (v. cap. 12). Dado que la autoinmunidad es un factor en la etiología de la diabetes de tipo 1, probablemente existe una relación causativa entre el locus *HLA-DQb* y una susceptibilidad elevada a esta forma de diabetes.

La asociación poblacional se refiere a la asociación no aleatoria de factores en el nivel de la población. Las asociaciones son distintas del ligamiento, que hace referencia a las posiciones de los loci en los cromosomas. El desequilibrio de ligamiento es un caso especial de asociación en el cual hay asociación no aleatoria de alelos específicos en los loci ligados.

Mapeo génico por asociación: estudios de asociación genómica

Los recientes avances tecnológicos, entre los que se incluyen las micromatrices (v. cap. 3), han permitido a los investigadores buscar las asociaciones entre los fenotipos patológicos de las poblaciones y de miles a millones de loci marcadores distribuidos por todo el genoma. Normalmente, estos **estudios de asociación genómica** (GWAS, del inglés *genome-wide association studies*) incluyen la exploración de SNP, mediante una micromatriz, en una gran cantidad de casos afectados. Las micromatrices también se emplean para evaluar las variantes del número de copias (CNV, v. cap. 3), que pueden variar considerablemente entre los individuos. La frecuencia alélica de cada SNP en los casos se compara con la frecuencia alélica del mismo SNP en una muestra de personas no afectadas (controles). Si se observa una diferencia estadísticamente significativa entre las frecuencias de los SNP en los casos y en los controles, el SNP puede estar situado en un gen que contribuye a la susceptibilidad a la enfermedad o muy cerca del mismo. El propio SNP podría causar enfermedad, o estar en desequilibrio de ligamiento con una variante cercana que causa enfermedad. Cuando se tipan un millón de SNP, cada SNP está ubicado, de media, a sólo 3 kb del siguiente, por cuya razón es muy probable que el SNP esté situado cerca de una variante causante de enfermedad.

Los GWAS han sido especialmente útiles para descubrir genes que contribuyen a enfermedades comunes como la diabetes, los cánceres y la enfermedad cardíaca (cap. 12). Dado que estas enfermedades son el resultado de la acción de múltiples loci causantes de enfermedad, así como de factores no genéticos, en ocasiones el análisis de ligamiento ha sido ineficaz para detectar los loci. Los GWAS tienen la ventaja de que no es necesario realizar suposiciones sobre la biología de la enfermedad para escoger los genes que van a estudiarse: se prueban variantes situadas cerca de cada gen. De hecho, con frecuencia los resultados de un GWAS apuntan a nuevas vías biológicas cuya intervención en la enfermedad estudiada no se sospechaba antes. Además, no es necesario recoger datos familiares para detectar asociaciones en poblaciones (aunque pueden ser de utilidad). En su lugar, en los GWAS normalmente se utilizan casos y controles no relacionados, que son más fáciles de localizar y muestrear que familias enteras.

No obstante, los estudios de asociación deben interpretarse con cautela, porque muchas cosas pueden producir asociacio-

nes espurias entre una enfermedad y un posible factor de riesgo. Un ejemplo es la estratificación étnica en una población: ciertas enfermedades son más frecuentes en determinados grupos étnicos y las frecuencias alélicas también pueden diferir entre estos grupos debido a sus diferentes historias evolutivas. De este modo, si se comparan casos de enfermedad y controles sin emparejar correctamente para la etnicidad, podría hallarse una falsa asociación debida simplemente a las diferencias étnicas entre los dos grupos. Por ejemplo, la diabetes de tipo 2 (v. cap. 12) se ha estudiado extensamente en la población nativa americana Pima, donde la enfermedad es mucho más frecuente que entre los americanos de origen europeo. Se observó que la ausencia del haplotipo Gm3,5,13,14 de la inmunoglobulina G humana (abreviado aquí como Gm3) estaba estrechamente asociada a la diabetes de tipo 2 en los Pima. En un primer momento, esto permitió suponer que la ausencia de Gm3 podría estar implicada en la causa de la diabetes de tipo 2. Sin embargo, análisis posteriores revelaron que la proporción de ascendencia europea variaba sustancialmente entre los miembros de la población Pima, y que la frecuencia de Gm3 variaba también con el grado de ascendencia europea: el Gm3 está ausente en los Pima sin ascendencia europea, pero tiene una frecuencia del 65% en los europeos. Dado que la diabetes de tipo 2 es mucho menos frecuente en los europeos, la aparente asociación entre la diabetes de tipo 2 y la ausencia de Gm3 probablemente era consecuencia del grado de mezcla europea. Una vez que se tuvo en cuenta el grado de ascendencia europea de los sujetos del estudio, no se hallaron indicios de asociación.

Otros factores que pueden producir falsas asociaciones son la definición imprecisa del estado de enfermedad, tamaños muestrales insuficientes y el emparejamiento incorrecto de casos y controles para variables como la edad y el sexo. La imposibilidad de reproducir una asociación en múltiples poblaciones de estudio es un indicio de que la asociación puede ser no válida. Un ejemplo viene dado por una asociación que se observó, pero no se replicó de manera generalizada, entre el alcoholismo y un polimorfismo situado cerca del locus receptor de la dopamina D_2. Además, puesto que un GWAS típico compara muchos miles de marcadores en casos y controles, una pequeña proporción de marcadores parecerán estar asociados a la enfermedad sólo por casualidad. Para tener esto en cuenta, y corregirlo, se emplean métodos estadísticos.

Aunque normalmente el GWAS incorpora entre 500.000 y un millón de SNP distribuidos por todo el genoma, las poblaciones humanas pueden contener varias veces esta cifra de SNP. ¿Cómo podemos estar seguros de que el subconjunto de SNP utilizados en un GWAS representa adecuadamente todos los SNP del genoma? Para tratar este problema, los investigadores han aplicado el concepto del desequilibrio de ligamiento. Supongamos, por ejemplo, que se sabe que el nucleótido *C* de un SNP presenta un fuerte desequilibrio de ligamiento con el nucleótido *T* de un SNP cercano. Esto significa que, cuando una persona tiene el alelo C, casi siempre tiene también el alelo *T* (esto es, el haplotipo es *C/T*). Así, no es necesario tipar los dos SNP en casos y controles en un estudio: se supone que quienes tienen C en el primer SNP tienen *T* en el segundo. Mediante la identificación de conjuntos de SNP que presentan un fuerte desequilibrio, sólo es necesario tipar un miembro del conjunto (fig. 8-11). Esto puede reducir de manera sustancial el coste de un GWAS. Un proyecto a gran escala para identificar conjuntos de SNP con desequilibrio de ligamiento entre sí, el International Haplotype Map Project (HapMap), ha establecido patrones de desequilibrio de ligamiento para millones de SNP en los genomas de poblaciones africanas, asiáticas y europeas. A su vez, esto ha permitido a los investigadores centrar las búsquedas de genes en un número reducido de marcadores SNP altamente informativos en cualquier región del genoma humano.

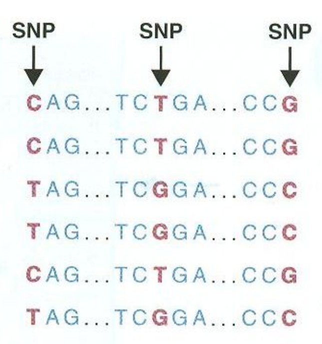


FIGURA 8-11
Se han examinado secuencias de DNA de la misma ubicación cromosómica en seis individuos (una copia cromosómica de cada uno). Los tres SNP polimórficos (*flechas*) de esta secuencia se muestran en *rojo*. Las otras bases de nucleótidos no varían entre los individuos. Debido al desequilibrio de ligamiento, los alelos *C*, *T* y *G* de los tres SNP aparecen juntos en las copias cromosómicas y los alelos *T*, *G* y *C* aparecen juntos en las otras copias cromosómicas. Así, sólo es necesario tipar uno de los SNP para saber qué alelo posee un individuo en los otros dos SNP.

Los estudios de asociación genómica (GWAS) buscan la asociación, o el desequilibrio de ligamiento, entre una enfermedad y un marcador (o varios marcadores) analizando muchos miles de marcadores en todo el genoma. Normalmente esto se realiza mediante análisis de micromatrices *(microarrays)* de casos de enfermedad y controles no afectados. Como en todos los estudios de casos y controles, hay que prestar atención para evitar resultados artefactuales realizando un emparejamiento correcto de casos y controles.

MAPEO FÍSICO Y CLONACIÓN

El análisis de ligamiento nos permite determinar las distancias relativas entre los loci, pero no asigna ubicaciones cromosómicas específicas a los marcadores o genes causantes de enfermedad. El mapeo físico, que se ha llevado a cabo mediante varios métodos distintos, cumple este objetivo, y ha habido progresos considerables en el desarrollo de métodos de mapeo físico de alta resolución.

Morfología cromosómica

Una manera sencilla y directa de mapear los genes causantes de enfermedad consiste en demostrar la existencia de una asociación uniforme con una anomalía citogenética, como puede ser una duplicación, deleción u otra variación en el aspecto de un cromosoma. Estas anomalías podrían no tener consecuencias clínicas por sí mismas (por lo que servirían de marcador) o

ser la causa de la enfermedad. Dado que históricamente estos procedimientos son los más antiguos de los métodos de mapeo físico, los analizamos en primer lugar.

Heteromorfismos

Un **heteromorfismo** es una variación en el aspecto de un cromosoma. Desde el punto de vista conceptual, los heteromorfismos son similares a los polimorfismos: se trata de variaciones naturales que aparecen entre individuos de las poblaciones. La diferencia radica en que los polimorfismos no son detectables al microscopio y los heteromorfismos sí.

Un ejemplo muy conocido de heteromorfismo es una región «desenrollada» (y, por tanto, alargada) del cromosoma 1, un rasgo infrecuente que se transmite de manera regular en las familias. En la década de 1960, un investigador llamado R. P. Donahue estaba practicando un análisis citogenético en sus propios cromosomas cuando halló que tenía este heteromorfismo. Estudió a otros miembros de su familia y descubrió que el heteromorfismo se transmitía en su familia en forma de rasgo mendeliano. Entonces tipó varios grupos sanguíneos de sus familiares. Halló que en su familia el heteromorfismo estaba perfectamente asociado al alelo *A* del grupo sanguíneo de Duffy. El análisis de ligamiento del locus de «desenrollamiento» y el locus de Duffy reveló que estaban estrechamente ligados, lo que llevó a la primera asignación de un gen a un autosoma específico.

Es necesario hacer hincapié en que los heteromorfismos, como los loci marcadores, no causan una variante o enfermedad génica, pero pueden estar asociados a ella en una familia, indicando así la ubicación del gen. Aunque estos heteromorfismos pueden ser útiles en el mapeo génico, no son muy habituales y, por tanto, sólo han sido de utilidad en algunos casos.

Deleciones

En ocasiones, los cariotipos de pacientes con una enfermedad génica revelan deleciones de una región específica de un cromosoma. Esto representa un indicio definitivo de que el locus causante de la enfermedad podría encontrarse en la región suprimida. La extensión de la deleción puede variar entre los pacientes con la misma enfermedad. Para definir la región que está suprimida en todos los pacientes, y delimitar así la ubicación del gen, se comparan las deleciones de muchos pacientes (fig. 8-12). El mapeo de deleciones se ha empleado, por ejemplo, para localizar los genes responsables del retinoblastoma (v. caps. 4 y 11), los síndromes de Prader-Willi y Angelman (v. cap. 4) y el tumor de Wilms, un tumor renal infantil que puede tener su origen en mutaciones en el cromosoma 11. A diferencia de los heteromorfismos antes descritos, las deleciones de material genético son la causa directa de la enfermedad génica.

Obsérvese que estas deleciones sólo afectan a un miembro de la pareja de cromosomas homólogos, por lo que el paciente es heterocigótico para la deleción. Si una región lo bastante grande para ser visible al microscopio estuviera ausente en ambos cromosomas, normalmente produciría un trastorno mortal.

Translocaciones

Como se comentó en el capítulo 6, con frecuencia las translocaciones cromosómicas equilibradas no afectan a su portador porque el individuo sigue teniendo una copia completa del material genético. No obstante, cuando una translocación interrumpe un gen, puede producir enfermedad génica. Por ejemplo, después de que el análisis de ligamiento mapeara el gen *NF2* aproximadamente en el brazo largo del cromosoma 17, se obtuvo una localización más precisa con la identificación de dos pacientes, uno con una translocación equilibrada entre los cromosomas 17 y 22 y el otro con una translocación equilibrada entre los cromosomas 17 y 1. Los puntos de corte de estas translocaciones en el cromosoma 17 se situaron muy próximos entre sí, en la misma región señalada por el análisis de ligamiento. Fueron el punto de partida físico para los experimentos que posteriormente llevaron a la clonación del gen *NF1*.

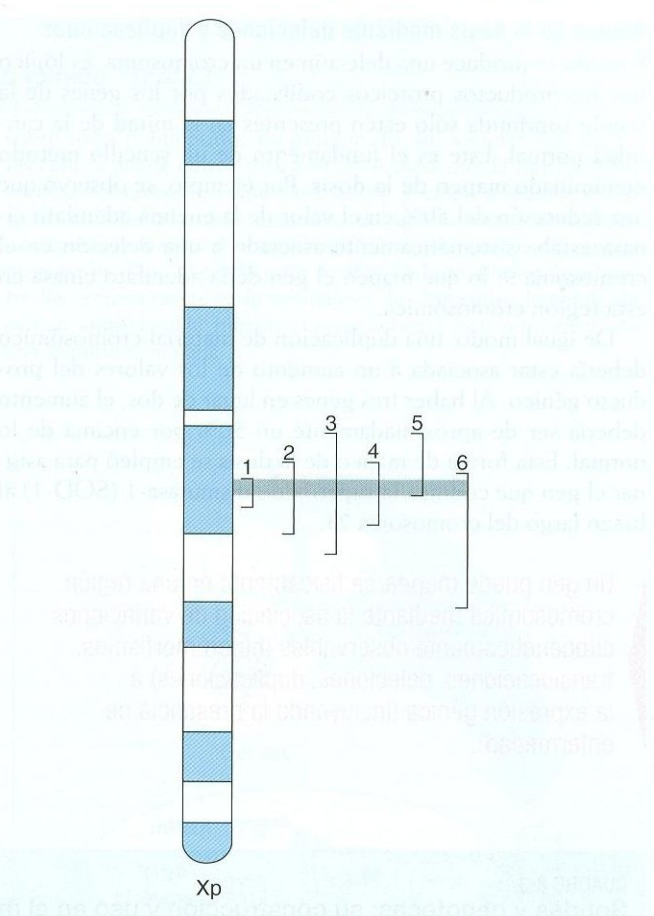


FIGURA 8-12
Localización de un gen causante de enfermedad mediante mapeo de deleción. Se estudia una serie de deleciones superpuestas en la cual cada deleción produce el fenotipo de la enfermedad. La región común a todas las deleciones define la ubicación aproximada del gen.

Un ejemplo similar es el de las translocaciones observadas entre el cromosoma X y autosomas de mujeres con distrofia muscular de Duchenne (DMD). Dado que se trata de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X mortal, las mujeres homocigóticas afectadas son infrecuentes. Se descubrió que el punto de corte de la translocación en el cromosoma X se encontraba en la misma ubicación (Xp21) en varias mujeres afectadas, lo que permitió suponer que la translocación interrumpía el gen de la DMD. Se demostró que éste era el caso y estas translocaciones fueron una ayuda considerable para el mapeo y la clonación del gen de la DMD. (Aunque estas mujeres también tenían un cromosoma X normal, éste estaba inactivado preferentemente, dejando sólo el cromosoma X como cromosoma activo.)

Mapeo de la dosis mediante deleciones y duplicaciones

Cuando se produce una deleción en un cromosoma, es lógico que los productos proteicos codificados por los genes de la región suprimida sólo estén presentes en la mitad de la cantidad normal. Éste es el fundamento de un sencillo método denominado **mapeo de la dosis**. Por ejemplo, se observó que una reducción del 50% en el valor de la enzima adenilato cinasa estaba sistemáticamente asociado a una deleción en el cromosoma 9, lo que mapeó el gen de la adenilato cinasa en esta región cromosómica.

De igual modo, una duplicación de material cromosómico debería estar asociada a un aumento de los valores del producto génico. Al haber tres genes en lugar de dos, el aumento debería ser de aproximadamente un 50% por encima de lo normal. Esta forma de mapeo de la dosis se empleó para asignar el gen que codifica la superóxido dismutasa-1 (SOD-1) al brazo largo del cromosoma 21.

> Un gen puede mapearse físicamente en una región cromosómica mediante la asociación de variaciones citogenéticamente observables (heteromorfismos, translocaciones, deleciones, duplicaciones) a la expresión génica (incluyendo la presencia de enfermedad).

Cercando el gen: clonación posicional

A veces el producto génico responsable de una enfermedad génica se conoce antes de la identificación del propio gen. Éste fue el caso, por ejemplo, del polipéptido de la β-globina y la drepanocitosis. En estos casos es posible deducir la secuencia de DNA de la secuencia de aminoácidos del polipéptido; esta secuencia de DNA puede utilizarse para realizar una sonda con el fin de localizar el gen causante de la enfermedad. Este tipo de aproximación, en la cual se utilizan el producto génico y su funcionamiento para ubicar el gen, es un ejemplo de **clonación funcional**.

Sin embargo, es más frecuente que sólo dispongamos del resultado de un ligamiento que ha situado el gen causante de enfermedad en una región próxima al polimorfismo marcador ligado (las ubicaciones de estos marcadores se han determinado previamente [cuadro 8-3]). Debido a la limitada resolución del análisis de ligamiento, la región que contiene el locus causante de enfermedad puede tener varias megabases o más de longitud y contener fácilmente decenas de genes intercalados con DNA no codificante (fig. 8-13). Un procedimiento habitual consiste en empezar con un marcador ligado y luego sondear la región en torno al marcador para localizar e identificar el gen causante de enfermedad. Dado que este proceso empieza con un conocimiento aproximado de la posición del

CUADRO 8-3

Sondas y genotecas: su construcción y uso en el mapeo génico

Las sondas y genotecas desempeñan papeles fundamentales en el mapeo y la clonación de genes. Una genoteca es muy similar a una biblioteca, excepto en que está compuesta de fragmentos de DNA en lugar de libros.

Hay varios tipos de genotecas. El más general, la **genoteca genómica**, consiste en fragmentos de DNA que tienen su origen en una digestión por enzimas de restricción de la totalidad del DNA genómico. El DNA está parcialmente digerido, por lo que algunos sitios de reconocimiento están cortados y otros no. Esto da lugar a fragmentos que se superponen unos a otros. A continuación, estos framentos se clonan en vectores como fagos, cósmidos o **cromosomas artificiales de levadura (YAC)**, mediante las técnicas de DNA recombinante descritas en el capítulo 3. Una genoteca genómica contiene todo el genoma humano: intrones, exones, potenciadores, activadores y las grandes extensiones de DNA no codificante que separan los genes.

Una genoteca de **cDNA** es mucho más limitada (y, por tanto, muchas veces más fácil de analizar); sólo contiene el DNA que corresponde a los exones. Se obtiene purificando el mRNA de un tejido específico, como puede ser el hígado o el músculo esquelético, y exponiéndolo luego a una enzima denominada **transcriptasa inversa**. Esta enzima copia el mRNA en la secuencia complementaria de cDNA correspondiente. La DNA polimerasa puede utilizarse posteriormente para convertir este DNA monocatenario en DNA bicatenario, después de lo cual se clona en un fago u otros vectores, como en la genoteca genómica. Los pasos de la elaboración de genotecas genómicas y de cDNA se resumen en la figura de abajo.

Otro tipo genoteca es la **genoteca específica de un cromosoma**. Los cromosomas se clasifican según un método llamado **citometría de flujo**, que separa los cromosomas en función del porcentaje de pares de bases AT de cada uno. El resultado es una genoteca que en su mayor parte consiste de DNA de un solo cromosoma. Por ejemplo, después de que el gen de la enfermedad de Huntington se mapeara en una región del brazo corto del cromosoma 4, se empleó una genoteca específica de ese cromosoma para delimitar la ubicación del gen.

Las genotecas se emplean para con frecuencia crear nuevos marcadores polimórficos. Por ejemplo, es posible obtener polimorfismos por repeticiones cortas en tándem a partir de genotecas construyendo una sonda que contenga múltiples secuencias de DNA repetidas (p. ej., múltiples repeticiones CA). Entonces se criba la genoteca con esta sonda para hallar los fragmentos que hibriden con ella. Estos fragmentos pueden probarse en una serie de individuos para ver si son polimórficos. A continuación, el polimorfismo puede mapearse en una ubicación específica utilizando técnicas de mapeo físico como en la **hibridación in situ** (v. cap. 6), en la cual se construye una sonda marcada que contiene la secuencia cebadora de la PCR adyacente al propio marcador. La ubicación cromosómica en la cual la sonda marca experimenta la hibridación (esto es, emparejamiento de bases de DNA complementarias) define la ubicación física aproximada del locus marcador.

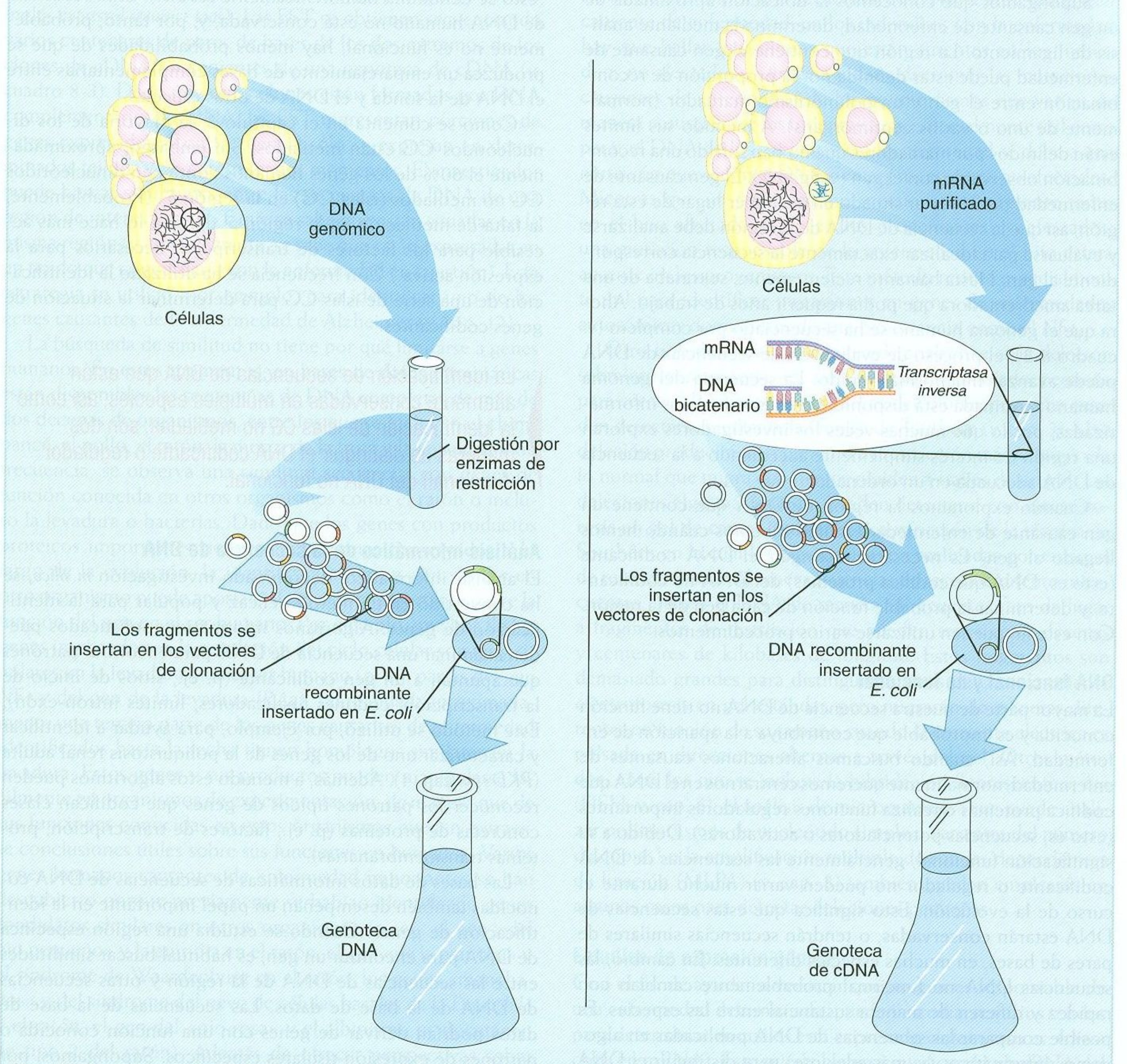
Las sondas son también muy útiles para aislar genes causantes de enfermedad específicos. En este contexto, pueden hacerse de varias maneras. Si se ha identificado la proteína defectuosa (o parte de ella), puede emplearse la secuencia de aminoácidos de la proteína para deducir parte de la secuencia de DNA del gen. En general, una secuencia corta de DNA, de apenas 20 o 30 pb de longitud, es suficientemente distintiva para hibridar sólo con el cDNA del gen causante de enfermedad. Estas secuencias pueden sintetizarse en un instrumento de laboratorio para construir sondas de oligonucleótidos (v. cap. 3). Debido a la degeneración del código de DNA, es posible que más de un codón triplete especifique un aminoácido. Por esta razón, deben probarse diferentes combinaciones posibles de pares de bases. Estas combinaciones de sondas de oligonucleótidos

(Continúa)

CUADRO 8-3
Sondas y genotecas: su construcción y uso en el mapeo génico ***(cont.)***

se mezclan, y la mezcla se utiliza luego para sondar una genoteca (p. ej., una genoteca de cDNA). Cuando una de las sondas de oligonucleótidos de la mezcla se hibrida con un fragmento de la genoteca, se ha identificado una parte del gen deseado. Este fragmento puede mapearse usando las técnicas físicas mencionadas en el texto.

Muchas veces el investigador no conoce la secuencia del producto génico. En este caso, a veces es posible aislar el gen purificando el mRNA producido por tipos celulares especializados. Por ejemplo, los reticulocitos (eritrocitos inmaduros) producen sobre todo polipéptidos de globina. El mRNA extraído de estas células puede convertirse en cDNA mediante la transcriptasa inversa, tal como se comentado antes, y luego utilizarse como sonda para hallar otros fragmentos del gen en una genoteca. En ocasiones es más fácil obtener mRNA de un animal de experimentación como el cerdo o un roedor. Debido a la similitud entre las secuencias de estos animales y los humanos, la sonda de origen animal suele hibridar correctamente con segmentos de una genoteca humana.



Creación de genotecas humanas. *Izquierda,* Una genoteca genómica total se crea utilizando una digestión parcial por enzimas de restricción de DNA humano y clonando luego los fragmentos en vectores como fagos, cósmidos o cromosomas artificiales de levadura (YAC). ***Derecha,*** Una genoteca de cDNA se construye purificando mRNA de un tejido y exponiéndolo a transcriptasa inversa para crear secuencias de cDNA, que luego son clonadas en vectores. *(E. coli, Escherichia coli.)*

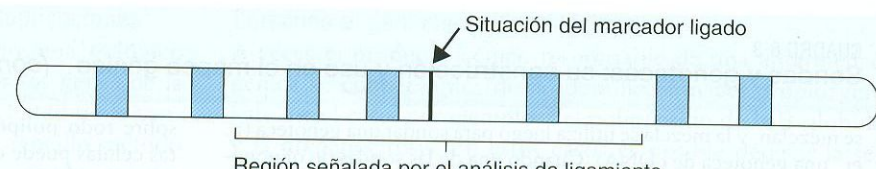


FIGURA 8-13
En un análisis de ligamiento típico, se identifica un polimorfismo marcador que está estrechamente ligado al gen causante de enfermedad. La ubicación cromosómica del polimorfismo marcador se ha determinado mediante los ligamientos y mapeos físicos anteriores. La región que rodea el polimorfismo marcador puede contener hasta varias megabases de secuencias de DNA y cada uno de los genes presentes es un posible candidato a un gen causante de la enfermedad.

gen en un cromosoma, tradicionalmente se ha denominado **clonación posicional**.

Supongamos que conocemos la ubicación aproximada de un gen causante de enfermedad, determinada mediante análisis de ligamiento. La región que contiene el gen causante de enfermedad puede estar definida por la proporción de recombinación entre el gen y un polimorfismo marcador (normalmente de uno o varios centimorgans). A menudo sus límites están definidos por marcadores que no han sufrido una recombinación observable con el gen (v. fig. 8-7). El gen causante de enfermedad podría estar situado en cualquier lugar de esta región, así que la secuencia de DNA de la región debe analizarse y evaluarse para localizar exactamente la secuencia correspondiente al gen. Hasta bastante recientemente, se trataba de una tarea amedrentadora que podía requerir años de trabajo. Ahora que el genoma humano se ha secuenciado por completo (v. cuadro 8-2), el proceso de evaluación de secuencias de DNA puede avanzar mucho más rápido. La secuencia del genoma humano terminada está disponible en bases de datos informatizadas, por lo que muchas veces los investigadores exploran una región de interés simplemente accediendo a la secuencia de DNA adecuada en un ordenador.

Cuando exploramos la región de DNA que contiene un gen causante de enfermedad, ¿cómo sabemos cuándo hemos llegado al gen? Es necesario distinguir el DNA codificante (esto es, DNA que codifica proteínas) del DNA no codificante, y determinar la probable función de cada gen de la región. Con este fin pueden utilizarse varios procedimientos.

DNA funcional y no funcional

La mayor parte de nuestra secuencia de DNA no tiene función conocida y es improbable que contribuya a la aparición de enfermedad. Así, cuando buscamos alteraciones causantes de enfermedad, normalmente queremos centrarnos en el DNA que codifica proteínas o realiza funciones reguladoras importantes (esto es, secuencias potenciadoras o activadoras). Debido a su significación funcional, generalmente las secuencias de DNA codificante o regulador no pueden variar mucho durante el curso de la evolución. Esto significa que estas secuencias de DNA estarán **conservadas**, o tendrán secuencias similares de pares de bases, en muchas especies diferentes. En cambio, las secuencias DNA no funcional probablemente cambian con rapidez y difieren de manera sustancial entre las especies. Es posible comparar las secuencias de DNA publicadas en algoritmos informáticos (v. más adelante) para distinguir el DNA funcional (conservado) del DNA no funcional (no conservado). En algunos casos puede construirse una sonda marcada con el segmento de DNA de interés y luego exponerla a DNA desnaturalizado de otras especies a fin de determinar si las secuencias de DNA son lo bastante similares para experimentar emparejamiento de bases complementarias con la sonda (esto se denomina humorísticamente *zoo blot*). Si la secuencia de DNA humano no está conservada, y, por tanto, probablemente no es funcional, hay menos probabilidades de que se produzca un emparejamiento de bases complementarias entre el DNA de la sonda y el DNA de otras especies.

Como se comenta en el capítulo 3, la mayoría de los dinucleótidos CG están metilados. Sin embargo, aproximadamente el 60% de los genes humanos contienen dinucleótidos CG no metilados (**islas CG**) en la región 5′. (Probablemente, la falta de metilación en la región 5′ del gen lo hace más accesible para los factores de transcripción necesarios para la expresión activa.) Con frecuencia se ha utilizado la identificación de una serie de islas CG para determinar la situación de genes codificantes.

> La identificación de secuencias de DNA que están altamente conservadas en múltiples especies, así como la identificación de islas CG no metiladas, son dos maneras de distinguir el DNA codificante o regulador (funcional) del DNA no funcional.

Análisis informático de la secuencia de DNA

El análisis informático, denominado investigación *in silico*, se ha convertido en un método eficaz y popular para la identificación de genes. Algoritmos informáticos sofisticados pueden examinar una secuencia de DNA para encontrar patrones que apuntan a un gen codificante (p. ej., sitios de inicio de la transcripción, codones finalizadores, límites intrón-exón). Este método se utilizó, por ejemplo, para ayudar a identificar y caracterizar uno de los genes de la poliquistosis renal adulta (*PKD1*; v. cap. 4). Además, a menudo estos algoritmos pueden reconocer los patrones típicos de genes que codifican clases concretas de proteínas (p. ej., factores de transcripción, proteínas transmembranarias).

Las bases de datos informáticas de secuencias de DNA conocidas también desempeñan un papel importante en la identificación de genes. Cuando se estudia una región específica de DNA para encontrar un gen, es habitual buscar similitudes entre las secuencias de DNA de la región y otras secuencias de DNA de la base de datos. Las secuencias de la base de datos podrían derivar de genes con una función conocida o patrones de expresión tisulares específicos. Supongamos, por ejemplo, que hemos empleado el análisis de ligamiento para identificar una región que contiene un gen que causa un trastorno del desarrollo como puede ser una malformación de las extremidades. Cuando evaluamos las secuencias de DNA de